Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge GARDASIL sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for GARDASIL.

GARDASIL®
[Human papillomavirus quadrivalent (type 6, 11, 16 og 18)] Vaccine, rekombinant]
Suspension til intramuskulær injektion. Første godkendelse i USA: 2006.

----------------------------INDIKATIONER OG BRUG-----------------------------

GARDASIL er en vaccine indiceret til piger og kvinder i alderen 9 til 26 år til forebyggelse af følgende sygdomme forårsaget af de typer af human papillomavirus (HPV), der er inkluderet i vaccinen:

- Livmoderhals-, vulva-, vaginal- og analkræft forårsaget af HPV-type 16 og 18 (1.1)
- Kønsvorter (condyloma acuminata) forårsaget af HPV type 6 og 11 (1.1)

Og følgende præcancerøse eller dysplastiske læsioner forårsaget af HPV-type 6, 11, 16 og 18:

- Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2/3 og cervikal adenocarcinom *in situ* (AIS) (1.1)
- Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 1 (1.1)
- Vulva intraepitelial neoplasi (VIN) grad 2 og grad 3 (1.1)
- Vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN) grad 2 og grad 3 (1.1)
- Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1, 2 og 3 (1.1)

GARDASIL er indiceret til drenge og mænd i alderen 9 til 26 år til forebyggelse af følgende sygdomme forårsaget af HPV-typer, herunder i vaccinen:

- Analkræft forårsaget af HPV-type 16 og 18 (1.2)
- Kønsvorter (condyloma acuminata) forårsaget af HPV type 6 og 11 (1,2)

Og følgende præcancerøse eller dysplastiske læsioner forårsaget af HPV-type 6, 11, 16 og 18:

- Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1, 2 og 3. (1.2)

Begrænsninger ved brug og effektivitet af GARDASIL:

- GARDASIL fjerner ikke behovet for, at kvinder fortsat skal gennemgå den anbefalede screening for livmoderhalskræft. (1.3, 17)
- Modtagere af GARDASIL bør ikke afbryde screening for analkræft, hvis det er blevet anbefalet af en sundhedsperson. (1.3, 17)
- Det er ikke påvist, at GARDASIL beskytter mod sygdomme fra vaccinerede og ikke-vaccinerede HPV-typer, som en person tidligere har været eksponeret gennem seksuel aktivitet. (1.3, 14.4, 14.5)
- GARDASIL er ikke beregnet til behandling af aktive ydre genitale læsioner; cervikale, vulva, vaginale og anale kræftformer; CIN; VIN; VaIN eller AIN. (1.3)
- Det er ikke påvist, at GARDASIL beskytter mod sygdomme forårsaget af HPV-typer, som ikke findes i vaccinen. (1,3, 14,4, 14,5)
- Ikke alle vulva-, vagina- og analkræftformer er forårsaget af HPV, og GARDASIL beskytter kun mod vulva-, vagina- og analkræftformer. kræft forårsaget af HPV 16 og 18. (1.3) • GARDASIL beskytter ikke mod kønssygdomme, der ikke er forårsaget af HPV. (1.3)
- Vaccination med GARDASIL resulterer muligvis ikke i beskyttelse hos alle vaccinerede. (1.3)
- Det er ikke påvist, at GARDASIL forebygger HPV-relateret CIN 2/3 eller værre hos kvinder over 26 år. (14,7)

----------------------- DOSERING OG ADMINISTRATION -----------------------

0,5 ml suspension til intramuskulær injektion efter følgende skema: 0, 2 måneder, 6 måneder. (2.1)

-------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER ---------------------

- 0,5 ml injektionsvæske, suspension som enkeltdosis hætteglas og præfyldt sprøjte. (3, 11)

--------------------------------KONTRAINDIKATIONER--------------------------------

- Overfølsomhed, herunder alvorlige allergiske reaktioner over for gær (en vaccinekomponent) eller efter en tidligere dosis GARDASIL. (4, 11)

-------------------------ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER------------------------

- Da vaccinerede kan udvikle synkope, sommetider resulterende i fald med skade, anbefales observation i 15 minutter efter administration. Synkope, sommetider forbundet med tonisk-kloniske bevægelser og anden anfaldslignende aktivitet, er blevet rapporteret efter vaccination med GARDASIL. Når synkope er forbundet med tonisk-kloniske bevægelser, er aktiviteten normalt forbigående og reagerer typisk på at genoprette cerebral perfusion ved at opretholde en liggende stilling eller Trendelenburg-stilling. (5.1)

------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------

Den mest almindelige bivirkning var hovedpine. Almindelige bivirkninger (hyppighed på mindst 1,0 % og højere end AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo) er feber, kvalme, svimmelhed og smerter på injektionsstedet, hævelse, erytem, kløe og blå mærker. (6.1)

For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af Merck & Co., Inc., på 1-877-888-4231 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

---------------------------------LÆGEMIDDELINTERAKTIONER---------------------------------

GARDASIL kan administreres samtidig med RECOMBIVAX HB® (7.1) eller med Menactra og Adacel (7.2).

----------------------- BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER -----------------------

GARDASILs sikkerhed og effektivitet er ikke blevet fastslået i følgende populationer:

- Gravide kvinder. Kvinder, der modtager GARDASIL under graviditet, opfordres til at kontakte Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af Merck & Co., Inc., på 1-877-888-4231. (8.1)
- Børn under 9 år. (8.4)
- Immunkompromitterede personer. Reaktion på GARDASIL kan blive formindsket. (8.6)

Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING og

FDA-godkendt patientmærkning.

Revideret: 04/2015

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
1.1 Piger og kvinder
1.2 Drenge og mænd
1.3 Begrænsninger ved brug og effektivitet af GARDASIL
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 Dosering
2.2 Administrationsmetode
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Synkope 5.2
Håndtering af allergiske reaktioner
6 BIVIRKNINGER
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Brug med RECOMBIVAX HB
7.2 Brug sammen med Menactra og Adacel
7.3 Brug med hormonelle præventionsmidler
7.4 Brug sammen med systemiske immunsuppressive lægemidler
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.1 Graviditet
8.3 Ammende mødre
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug 8.6
Immunkompromitterede personer

Machine Translated by Google

10 OVERDOSERING
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Profylaktisk effekt – HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år
14.2 Profylaktisk effekt – HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år
14.3 Profylaktisk effekt – Anal sygdom forårsaget af HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år i MSM-delstudiet
14.4 Befolkningspåvirkning hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år af alder
14.5 Befolkningspåvirkning hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år Alder
14.6 Samlet befolkningspåvirkning
14.7 Studier af kvinder i alderen 27 til 45 år
14.8 Immunogenicitet
14.9 Langtidsopfølgningsstudier
14.10 Studier med RECOMBIVAX HB [hepatitis B-vaccine (rekombinant)]
14.11 Studier med Menactra [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteri Toxoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanustoksoid, Reduceret Difteritoksoid og Adsorberet Acellulær Pertussisvaccine (Tdap)]
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

1.1 Piger og kvinder

GARDASIL® er en vaccine, der er indiceret til piger og kvinder i alderen 9 til 26 år til forebyggelse af Følgende sygdomme forårsaget af typer af human papillomavirus (HPV), der er inkluderet i vaccinen:
- Livmoderhals-, vulva-, vaginal- og analkræft forårsaget af HPV type 16 og 18
- Kønsvorter (condyloma acuminata) forårsaget af HPV type 6 og 11

Og følgende præcancerøse eller dysplastiske læsioner forårsaget af HPV-type 6, 11, 16 og 18:
- Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2/3 og cervikal adenocarcinom *in situ* (AIS)
- Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 1 • Vulva intraepitelial neoplasi (VIN) grad 2 og grad 3
- Vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN) grad 2 og grad 3
- Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1, 2 og 3

1.2 Drenge og mænd

GARDASIL er indiceret til drenge og mænd i alderen 9 til 26 år til forebyggelse af følgende sygdomme forårsaget af HPV-typerne, der er inkluderet i vaccinen:
- Analkræft forårsaget af HPV-type 16 og 18
- Kønsvorter (condyloma acuminata) forårsaget af HPV type 6 og 11

Og følgende præcancerøse eller dysplastiske læsioner forårsaget af HPV-type 6, 11, 16 og 18:
- Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1, 2 og 3

1.3 Begrænsninger ved brug og effektivitet af GARDASIL

Sundhedspersonalet bør informere patienten, forælderen eller værgen om, at vaccination ikke eliminerer behovet for, at kvinder fortsat gennemgår den anbefalede screening for livmoderhalskræft.
Kvinder, der modtager GARDASIL, bør fortsat gennemgå screening for livmoderhalskræft i henhold til standardbehandling. *[Se patientvejledning (17).]*

Modtagere af GARDASIL bør ikke ophøre med screening for analkræft, hvis det er blevet anbefalet af en sundhedsperson. *[Se patientvejledning (17).]*

Det er ikke påvist, at GARDASIL yder beskyttelse mod sygdomme fra vaccinerede og ikke-vaccinerede HPV-typer, som en person tidligere har været udsat for gennem seksuel aktivitet. *[Se kliniske studier (14.4, 14.5).]*

GARDASIL er ikke beregnet til behandling af aktive ydre genitale læsioner; cervikale, vulva, vaginal og anal kræft; CIN; VIN; VaIN; eller AIN.

Det er ikke påvist, at GARDASIL beskytter mod sygdomme forårsaget af HPV-typer, der ikke findes i vaccinen. *[Se kliniske studier (14.4, 14.5).]*

Ikke alle vulva-, vagina- og analkræftformer er forårsaget af HPV, og GARDASIL beskytter kun mod de typer kræft i vulva, vaginal og anal kræft forårsaget af HPV 16 og 18.

GARDASIL beskytter ikke mod kønssygdomme, der ikke er forårsaget af HPV.

Vaccination med GARDASIL resulterer muligvis ikke i beskyttelse hos alle vaccinemodtagere.

Det er ikke påvist, at GARDASIL forebygger HPV-relateret CIN 2/3 eller værre hos kvinder over ... 26 år gammel. *[Se kliniske studier (14.7).]*

Machine Translated by Google

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

2.1 Dosering

GARDASIL bør administreres intramuskulært som en dosis på 0,5 ml efter følgende skema: 0, 2 måneder, 6 måneder. *[Se kliniske studier (14.8).]*

2.2 Administrationsmetode

Kun til intramuskulær brug.

Ryst godt før brug. Grundig omrøring umiddelbart før administration er nødvendig for at opretholde vaccinens suspension. GARDASIL bør ikke fortyndes eller blandes med andre vacciner. Efter grundig omrøring er GARDASIL en hvid, uklar væske. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Produktet må ikke anvendes, hvis der er partikler til stede, eller hvis det virker misfarvet.

GARDASIL bør administreres intramuskulært i deltoidregionen af overarmen eller i det øvre anterolaterale område af låret.

Der er rapporteret om synkope efter vaccination med GARDASIL, hvilket kan resultere i fald med skader. Observation i 15 minutter efter administration anbefales. *[Se Advarsler og forholdsregler (5.1).]*

Brug af enkeltdosis hætteglas

Træk 0,5 ml-dosis vaccinen op fra enkeltdosishætteglasset med en steril nål og sprøjte, og brug den straks.

Brug af præfyldt sprøjte

Denne pakke indeholder ikke en nål. Ryst godt før brug. Fastgør nålen ved at dreje den med uret, indtil den sidder sikkert fast på sprøjten. Administrer hele dosen i henhold til standardprotokollen.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

GARDASIL er en suspension til intramuskulær administration, der fås i 0,5 ml enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter. Se *beskrivelse (11)* for den komplette liste over ingredienser.

4 KONTRAINDIKATIONER

Overfølsomhed, herunder alvorlige allergiske reaktioner over for gær (en vaccinekomponent), eller efter en tidligere dosis af GARDASIL. *[Se beskrivelse (11).]*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Synkope

Da vaccinerede kan udvikle synkope, sommetider resulterende i fald med skade, anbefales observation i 15 minutter efter administration. Synkope, sommetider forbundet med tonisk-kloniske bevægelser og anden anfaldslignende aktivitet, er blevet rapporteret efter vaccination med GARDASIL. Når synkope er forbundet med tonisk-kloniske bevægelser, er aktiviteten normalt forbigående og reagerer typisk på at genoprette cerebral perfusion ved at opretholde en liggende eller Trendelenburg-stilling.

5.2 Håndtering af allergiske reaktioner

Passende lægebehandling og overvågning skal være let tilgængelig i tilfælde af anafylaktisk reaktioner efter administration af GARDASIL.

6 BIVIRKNINGER

Samlet oversigt over bivirkninger

Hovedpine, feber, kvalme og svimmelhed; og lokale reaktioner på injektionsstedet (smerter, hævelse, erytem, kløe og blå mærker) forekom efter administration af GARDASIL.

Synkope, undertiden forbundet med tonisk-kloniske bevægelser og anden anfaldslignende aktivitet, er blevet rapporteret efter vaccination med GARDASIL og kan resultere i fald med skader; observation i 15 minutter efter administration anbefales. *[Se Advarsler og forholdsregler (5.1).]*

Der er rapporteret om anafylaksi efter vaccination med GARDASIL.

Machine Translated by Google

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

Studier af piger og kvinder (9 til 45 år) og drenge og mænd (9 til 26 år)

I 7 kliniske forsøg (5 kontrollerede med amorft aluminiumhydroxyfosfatsulfat [AAHS], 1 kontrolleret med saltvandsopløsning og 1 kontrolleret med ikke-kontrolleret opløsning) fik 18.083 personer administreret GARDASIL eller AAHS-kontrol eller saltvandsopløsning på inklusionsdagen og cirka 2 og 6 måneder derefter, og sikkerheden blev evalueret ved hjælp af vaccinationsrapportkort (VRC)-assisteret overvågning i 14 dage efter hver injektion af GARDASIL eller AAHS-kontrol eller saltvandsopløsning hos disse personer. De personer, der blev overvåget ved hjælp af VRC-assisteret overvågning, omfattede 10.088 personer i alderen 9 til 45 år ved inklusion, som modtog GARDASIL, og 7.995 personer, der modtog AAHS-kontrol eller saltvandsopløsning. Få personer (0,2%) afbrød behandlingen på grund af bivirkninger. Racefordelingen af de 9- til 26-årige piger og kvinder i sikkerhedspopulationen var som følger: 62,3 % hvide; 17,6 % latinamerikanere (sorte og hvide); 6,8 % asiatiske; 6,7 % andre; 6,4 % sorte og 0,3 % amerikanske indianere. Racefordelingen i aldersgruppen 24 til 45 år
år gamle kvinder i sikkerhedspopulationen i studie 6 var som følger: 20,6 % hvide; 43,2 % latinamerikanere (sorte og hvide); 0,2 % andre; 4,8 % sorte; 31,2 % asiater; og 0,1 % amerikansk indianer. Racefordelingen af de 9- til 26-årige drenge og mænd i sikkerhedspopulationen var som følger: 42,0 % hvide; 19,7 % latinamerikanere (sorte og hvide); 11,0 % asiater; 11,2 % andre; 15,9 % sorte; og 0,1 % amerikansk indianer.

Almindelige bivirkninger på injektionsstedet hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år

Bivirkningerne på injektionsstedet, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL med en frekvens på mindst 1,0 % og også med en højere frekvens end den, der blev observeret blandt AAHS-kontrol- eller saltvandsplacebomodtagere, er vist i tabel 1.

Tabel 1: Bivirkninger på injektionsstedet hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år*

Bivirkning (1 til 5 dage efter vaccination)	**GARDASIL** (N = 5088) %	**AAHS-kontrol†** (N = 3470) %	**Saltvand Placebo** (N = 320) %
Injektionssted			
Smerte	83,9	75,4	48,6
Hævelse	25,4	15,8	7.3
Erytem	24,7	18,4	12.1
Kløe	3,2	2,8	0,6
Blå mærker	2,8	3,2	1.6

*Bivirkningerne på injektionsstedet, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL, havde en frekvens på mindst 1,0 % og også en højere frekvens end den, der blev observeret blandt AAHS-kontrolgruppen eller modtagere af saltvandsplacebo.

†AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

Almindelige bivirkninger på injektionsstedet hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år

Bivirkningerne på injektionsstedet, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL med en frekvens på mindst 1,0 % og også med en højere frekvens end den, der blev observeret blandt AAHS-kontrolgruppen eller modtagere af saltvandsplacebo, er vist i tabel 2.

Tabel 2: Bivirkninger på injektionsstedet hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år*

Bivirkning (1 til 5 dage efter vaccination)	**GARDASIL** (N = 3093) %	**AAHS-kontrol†** (N = 2029) %	**Saltvand Placebo** (N = 274) %
Injektionssted			
Smerte	61,4	50,8	41,6
Erytem	16,7	14,1	14,5
Hævelse	13,9	9,6	8.2
Hæmatom	1,0	0,3	3.3

Machine Translated by Google

*Bivirkningerne på injektionsstedet, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL, havde en frekvens på mindst 1,0 % og også en højere frekvens end den, der blev observeret blandt AAHS-kontrol- eller saltvandsplacebomodtagere. † AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

Evaluering af bivirkninger på injektionsstedet efter dosis hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år

En analyse af bivirkninger på injektionsstedet hos piger og kvinder efter dosis er vist i tabel 3. Af de piger og kvinder, der rapporterede en reaktion på injektionsstedet, vurderede 94,3 % deres bivirkning på injektionsstedet til at være mild eller moderat i intensitet.

Tabel 3: Evaluering af bivirkninger på injektionsstedet efter dosering hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år (1 til 5 Dage efter vaccination)

	GARDASIL (% forekomst)			**AAHS-kontrol*** (% forekomst)			**Saltvandsplacebo** (% forekomst)		
Ugunstig Reaktion	Efter dosis 1 N† =	Stolpe-dosis 2 N = 4924	Stolpe-dosis 3 N = 4818	Efter dosis 1 N = 3410	Stolpe-dosis 2 N = 3351	Stolpe-dosis 3 N = 3295	Stolpe-dosis 1 N = 315	Efter dosis 2 N = 301	Efter dosis 3 N = 300
Smerte	5011	60,7 62,7 59,7 61,2 1,0		57,0	47,8	49,6	33,7	20,3	27,3
Mild/Moderat	63,4	1,5 12,8 15,1 11,9 14,2		56,6	47,3	48,9	33,3	20,3	27,0
Alvorlig		0,8 0,9 12,1 14,7 11,7		0,4	0,5	0,6	0,3	0,0	0,3
Hævelse‡	62,5	14,3 0,3 0,4 *AAHS-		8,2	7,5	7,6	4,4	3,0	3,3
Mild/Moderat	0,9	kontrol = Amorf		8,1	7,2	7,3	4,4	3,0	3,3
Alvorlig	10,2			0,2	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0
Erytem‡	9,6			9,8	8,4	8,9	7,3	5,3	5,7
Mild/Moderat	0,6			9,5	8,4	8,8	7,3	5,3	5,7
Alvorlig	9,2 9,0 0,2			0,3	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0

aluminiumhydroxyphosphatsulfat

† N = Antal personer med opfølgning

‡ Intensiteten af hævelse og erytem blev målt efter størrelse (tommer): Mild = 0 til ÿ1; Moderat = >1 til ÿ2; Svære = >2.

Evaluering af bivirkninger på injektionsstedet efter dosis hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år

En analyse af bivirkninger på injektionsstedet hos drenge og mænd efter dosis er vist i tabel 4. Af de drenge og mænd, der rapporterede en reaktion på injektionsstedet, vurderede 96,4 % deres bivirkning på injektionsstedet til at være mild eller moderat i intensitet.

Tabel 4: Evaluering af bivirkninger på injektionsstedet efter dosering hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år (1 til 5 dage Eftervaccination)

	GARDASIL (% forekomst)			**AAHS-kontrol*** (% forekomst)			**Saltvandsplacebo** (% forekomst)		
Ugunstig Reaktion	Efter dosis 1 N† = 3003	Efter dosis 2 N = 2898	Efter dosis 3 N = 2826	Efter dosis 1 N = 1950	Efter dosis 2 N = 1854	Efter dosis 3 N = 1799	Efter dosis 1 N = 269	Efter dosis 2 N = 263	Efter dosis 3 N = 259
Smerte	44,7	36,9	34,4	38,4	28,2	25,8	27,5	20,5	16,2
Mild/Moderat	44,5	36,4	34,1	37,9	28,2	25,5	27,5	20,2	16,2
Alvorlig	0,2	0,5	0,3	0,4	0,1	0,3	0,0	0,4	0,0
Hævelse‡	5,6	6,6	7,7	5,6	4,5	4,1	4,8	1,5	3,5
Mild/Moderat	5,3	6,2	7,1	5,4	4,5	4,0	4,8	1,5	3,1
Alvorlig	0,2	0,3	0,5	0,2	0,0	0,1	0,0	0,0	0,4
Erytem‡ 8,0 8,7 Mild/Moderat 7,7 8,3 Alvorlig 0,2 0,3 *AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat	7,2 6,8 0,3			8,3	6,3	5,7	7,1	5,7	5,0
				8,0	6,2	5,6	7,1	5,7	5,0
				0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0

N = Antal personer med opfølgning

‡ Intensiteten af hævelse og erytem blev målt efter størrelse (tommer): Mild = 0 til ÿ1; Moderat = >1 til ÿ2; Svære = >2.

Almindelige systemiske bivirkninger hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år

Hovedpine var den hyppigst rapporterede systemiske bivirkning i begge behandlingsgrupper (GARDASIL = 28,2 % og AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo = 28,4 %). Feber var den næst hyppigst rapporterede bivirkning.

Machine Translated by Google

rapporterede systemiske bivirkninger i begge behandlingsgrupper (GARDASIL = 13,0 % og AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo = 11,2 %).

Bivirkninger, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL, med en frekvens på 1,0 % eller derover, hvor incidensen i GARDASIL-gruppen var større end eller lig med incidensen i AAHS-kontrolgruppen eller saltvandsplacebogruppen, er vist i tabel 5.

Tabel 5: Almindelige systemiske bivirkninger hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år (GARDASIL ÿKontrol)*

Bivirkninger (1 til 15 dage efter vaccination)	**GARDASIL** (N = 5088) %	**AAHS-kontrol† eller saltvand Placebo** (N = 3790) %
Feber	13,0	11,2
Kvalme	6,7	6,5
Svimmelhed	4,0	3,7
Diarre	3,6	3,5
Opkastning	2,4	1,9
Hoste	2,0	1,5
Tandpine	1,5	1,4
Infektion i de øvre luftveje	1,5	1,5
Utilpashed	1,4	1,2
Ledsmerter	1,2	0,9
Søvnløshed	1,2	0,9
Tilstoppet næse	1,1	0,9

*Bivirkningerne i denne tabel er dem, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL med en frekvens på mindst 1,0 % og større end eller lig med dem, der blev observeret blandt AAHS-kontrol- eller saltvandsplacebomodtagere. †

AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

Almindelige systemiske bivirkninger hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år

Hovedpine var den hyppigst rapporterede systemiske bivirkning i begge behandlingsgrupper (GARDASIL = 12,3 % og AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo = 11,2 %). Feber var den næst hyppigst rapporterede systemiske bivirkning i begge behandlingsgrupper (GARDASIL = 8,3 % og AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo = 6,5 %).

Bivirkninger, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL, med en frekvens på 1,0 % eller derover, hvor incidensen i gruppen, der modtog GARDASIL, var større end eller lig med incidensen i AAHS-kontrolgruppen eller saltvandsplacebogruppen, er vist i tabel 6.

Tabel 6: Almindelige systemiske bivirkninger hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år (GARDASIL ÿKontrol)*

Bivirkninger (1 til 15 dage efter vaccination)	**GARDASIL** (N = 3093) %	**AAHS-kontrol† eller saltvand Placebo** (N = 2303) %
Hovedpine	12,3	11,2
Feber	8,3	6,5
Orofaryngeale smerter	2,8	2,1
Diarre	2,7	2,2
Nasofaryngitis	2,6	2,6
Kvalme	2,0	1,0
Infektion i de øvre luftveje	1,5	1,0
Smerter i øvre del af maven	1,4	1,4
Muskelsmerter	1,3	0,7
Svimmelhed	1,2	0,9
Opkastning	1,0	0,8

*Bivirkningerne i denne tabel er dem, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL med en frekvens på mindst 1,0 % og større end eller lig med dem, der blev observeret blandt AAHS-kontrol- eller saltvandsplacebomodtagere. †

AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

Evaluering af feber efter dosis hos piger og kvinder i *alderen* 9 *til* 26 år . En analyse af feber hos piger og kvinder efter dosis er vist i tabel 7.

Machine Translated by Google

Tabel 7: Evaluering af feber efter dosering hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år (1 til 5 dage efter vaccination)

	GARDASIL (% forekomst)			AAHS-kontrol* eller saltvandsplacebo (% forekomst)		
Temperatur (°F)	Efterdosis 1 N† = 4945	Efterdosis 2 N = 4804	Efterdosis 3 N = 4671	Efterdosis 1 N = 3681	Efterdosis 2 N = 3564	Efterdosis 3 N = 3467
ÿ100 til <102	3.7	4.1	4.4	3.1	3,8	3.6
ÿ102	0,3	0,5	0,5	0,2	0,4	0,5

*AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyfosfatsulfat
† N = Antal personer med opfølgning

Evaluering af feber efter dosis hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år. En analyse af feber hos drenge og mænd efter dosis er vist i tabel 8.

Tabel 8: Evaluering af feber efter dosering hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år (1 til 5 dage efter vaccination)

	GARDASIL (% forekomst)			AAHS-kontrol* eller saltvandsplacebo (% forekomst)		
Temperatur (°F)	Efterdosis 1 N† = 2972	Efterdosis 2 N = 2849	Efterdosis 3 N = 2792	Efterdosis 1 N = 2194	Efterdosis 2 N = 2079	Efterdosis 3 N = 2046
ÿ100 til <102	2.4	2,5	2.3	2.1	2.2	1.6
ÿ102	0,6	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3

*AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyfosfatsulfat †
N = Antal personer med opfølgning

Alvorlige bivirkninger i hele studiepopulationen

På tværs af de kliniske studier deltog 258 personer (GARDASIL N = 128 eller 0,8 %; placebo N = 130 eller 1,0 %) ud af 29.323 (GARDASIL N = 15.706; AAHS-kontrol N = 13.023; eller saltvandsplacebo N = 594) personer (9- til 45-årige piger og kvinder; og drenge og mænd i alderen 9 til 26 år) rapporterede en alvorlig systemisk bivirkning.

Af hele studiepopulationen (29.323 individer) vurderede investigatoren 0,04% af de rapporterede alvorlige systemiske bivirkninger at være vaccinerelaterede. De hyppigst (frekvens på 4 tilfælde eller flere med enten GARDASIL, AAHS-kontrol, saltvandsplacebo eller summen af alle tre) rapporterede alvorlige systemiske bivirkninger, uanset årsagssammenhæng, var:

Hovedpine [0,02 % GARDASIL (3 tilfælde) vs. 0,02 % AAHS-kontrol (2 tilfælde)],
Gastroenteritis [0,02 % GARDASIL (3 tilfælde) vs. 0,02 % AAHS-kontrol (2 tilfælde)],
Blindtarmsbetændelse [0,03 % GARDASIL (5 tilfælde) vs. 0,01 % AAHS-kontrol (1 tilfælde)],
Inflammatorisk bækkensygdom [0,02 % GARDASIL (3 tilfælde) vs. 0,03 % AAHS-kontrol (4 tilfælde)],
Urinvejsinfektion [0,01% GARDASIL (2 tilfælde) vs. 0,02% AAHS-kontrol (2 tilfælde)],
Lungebetændelse [0,01 % GARDASIL (2 tilfælde) vs. 0,02 % AAHS-kontrol (2 tilfælde)],
Pyelonefritis [0,01 % GARDASIL (2 tilfælde) vs. 0,02 % AAHS-kontrol (3 tilfælde)],
Lungeemboli [0,01 % GARDASIL (2 tilfælde) vs. 0,02 % AAHS-kontrol (2 tilfælde)].

Ét tilfælde (0,006 % GARDASIL; 0,0 % AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo) af bronkospasme; og 2 tilfælde (0,01 % GARDASIL; 0,0 % AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo) af astma blev rapporteret som alvorlige systemiske bivirkninger, der forekom efter ethvert vaccinationsbesøg.

Derudover var der én person i de kliniske forsøg, i gruppen der modtog GARDASIL, som rapporterede to alvorlige bivirkninger på injektionsstedet (smerter på injektionsstedet og nedsat ledbevægelse på injektionsstedet).

Dødsfald i hele studiepopulationen

På tværs af de kliniske studier blev der rapporteret 40 dødsfald (GARDASIL N = 21 eller 0,1%; placebo N = 19 eller 0,1%) hos 29.323 (GARDASIL N = 15.706; AAHS-kontrol N = 13.023, saltvandsplacebo N = 594) individer (9- til 45-årige piger og kvinder; og 9- til 26-årige drenge og mænd). De rapporterede hændelser var i overensstemmelse med hændelser, der forventes hos raske unge og voksne populationer. Den mest almindelige dødsårsag var trafikulykker (5 individer, der fik GARDASIL, og 4 individer, der fik AAHS-kontrol), efterfulgt af overdosis/selvmord (2 individer, der fik GARDASIL, og 6 individer, der fik AAHS-kontrol), skudsår (1 individ, der fik GARDASIL, og 3 individer, der fik AAHS-kontrol) og lungeemboli/dyb venetrombose (1 individ, der

Machine Translated by Google

modtog GARDASIL og 1 person, der modtog AAHS-kontrol). Derudover var der 2 tilfælde af sepsis, 1 tilfælde af kræft i bugspytkirtlen, 1 tilfælde af arytmi, 1 tilfælde af lungetuberkulose, 1 tilfælde af hypertyreose, 1 tilfælde af postoperativ lungeemboli og akut nyresvigt, 1 tilfælde af traumatisk hjerneskade/hjertestop, 1 tilfælde af systemisk lupus erythematosus, 1 tilfælde af cerebrovaskulær ulykke, 1 tilfælde af brystkræft og 1 tilfælde af nasopharyngeal cancer i gruppen, der modtog GARDASIL; 1 tilfælde af asfyksi, 1 tilfælde af akut lymfatisk leukæmi, 1 tilfælde af kemisk forgiftning og 1 tilfælde af myokardieiskæmi i AAHS-kontrolgruppen; og 1 tilfælde af medulloblastom i saltvandsplacebogruppen.

Systemiske autoimmune lidelser hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år

I de kliniske studier blev piger og kvinder i alderen 9 til 26 år evalueret for nye medicinske tilstande, der opstod i løbet af opfølgningsperioden. Nye medicinske tilstande, der potentielt kan være tegn på en systemisk autoimmun sygdom, set i gruppen, der fik GARDASIL- eller AAHS-kontrol- eller saltvandsplacebo, er vist i tabel 9. Denne population omfatter alle piger og kvinder, der fik mindst én dosis GARDASIL- eller AAHS-kontrol- eller saltvandsplacebo, og som havde sikkerhedsdata tilgængelige.

Tabel 9: Oversigt over piger og kvinder i alderen 9 til 26 år, der rapporterede en hændelsestilstand Potentielt indikativ for en systemisk autoimmun lidelse efter tilmelding til kliniske forsøg med GARDASIL, Uanset årsagssammenhæng

Betingelser	**GARDASIL** (N = 10.706)	**AAHS-kontrol* eller saltvand Placebo** (N = 9412)
	n (%)	**n (%)**
Artralgi/gigt/artropati†	120 (1,1)	98 (1,0)
Autoimmun thyroiditis	4 (0,0)	1 (0,0)
Cøliaki	10 (0,1)	6 (0,1)
Diabetes mellitus Insulinafhængig	2 (0,0)	2 (0,0)
Erythema Nodosum	2 (0,0)	4 (0,0)
Hypertyreose‡	27 (0,3)	21 (0,2)
Hypothyroidisme§	35 (0,3)	38 (0,4)
Inflammatorisk tarmsygdom¶	7 (0,1)	10 (0,1)
Multipel sklerose	2 (0,0)	4 (0,0)
Nefritis#	2 (0,0)	5 (0,1)
Optisk neuritis	2 (0,0)	0 (0,0)
PigmentforstyrrelseÞ	4 (0,0)	3 (0,0)
Psoriasisß	13 (0,1)	15 (0,2)
Raynauds fænomen	3 (0,0)	4 (0,0)
Leddegigt	6 (0,1)	2 (0,0)
Sklerodermi/Morphea	2 (0,0)	1 (0,0)
Stevens-Johnsons syndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Systemisk lupus erythematosus	1 (0,0)	3 (0,0)
Uveitis	3 (0,0)	1 (0,0)
Alle betingelser 245 (2.3)		218 (2,3)

*AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyfosfatsulfat

† Artralgi/Gigt/Artropati omfatter følgende termer: Artralgi, Gigt, Reaktiv Gigt og Artropati

‡ Hypertyreose omfatter følgende betegnelser: Basedows sygdom, struma, toksisk nodulær struma og hypertyreose §

Hypothyroidisme omfatter følgende betegnelser: Hypothyroidisme og thyroiditis

¶ Inflammatorisk tarmsygdom omfatter følgende betegnelser: Colitis ulcerosa, Crohns sygdom og Inflammatorisk tarm sygdom

\# Nefritis omfatter følgende termer: Nefritis, minimal glomerulonefritislæsion, proliferativ glomerulonefritis

Þ Pigmentforstyrrelse omfatter følgende termer: Pigmentforstyrrelse, huddepigmentering og vitiligo

ß Psoriasis omfatter følgende termer: Psoriasis, pustuløs psoriasis og psoriasisartropati. Reumatoid artritis omfatter

en juvenil leddegigt. Én kvinde, der blev talt med i gruppen med leddegigt, rapporterede leddegigt som en bivirkning på dag 130.

N = Antal tilmeldte personer

n = Antal personer med specifikke nye medicinske tilstande

BEMÆRK: Selvom en person kan have haft to eller flere nye medicinske tilstande, tælles personen kun én gang inden for en kategori. Den samme person kan forekomme i forskellige kategorier.

Systemiske autoimmune lidelser hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år

I de kliniske studier blev drenge og mænd i alderen 9 til 26 år evalueret for nye medicinske tilstande, der opstod i løbet af opfølgningsperioden. Nye medicinske tilstande, der potentielt kan indikere en systemisk autoimmun sygdom, er set i gruppen, der fik GARDASIL- eller AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo.

Machine Translated by Google

vist i tabel 10. Denne population omfatter alle drenge og mænd, der modtog mindst én dosis GARDASIL eller AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo, og som havde sikkerhedsdata tilgængelige.

Tabel 10: Oversigt over drenge og mænd i alderen 9 til 26 år, der rapporterede en hændelsestilstand Potentielt indikativ for en systemisk autoimmun lidelse efter tilmelding til kliniske forsøg med GARDASIL, Uanset årsagssammenhæng

Betingelser	GARDASIL (N = 3093)	AAHS-kontrol* eller saltvandsplacebo (N = 2303)
	n (%)	n (%)
Alopecia Areata	2 (0,1)	0 (0,0)
Ankyloserende spondylitis	1 (0,0)	2 (0,1)
Ledgigt/Gigt/Reaktiv artritis	30 (1,0)	17 (0,7)
Autoimmun trombocytopeni	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus type 1	3 (0,1)	2 (0,1)
Hypertyreose	0 (0,0)	1 (0,0)
Hypothyroidisme†	3 (0,1)	0 (0,0)
Inflammatorisk tarmsygdom‡	1 (0,0)	2 (0,1)
Myokarditis	1 (0,0)	1 (0,0)
Proteinuri	1 (0,0)	0 (0,0)
Psoriasis	0 (0,0)	4 (0,2)
Huddepigmentering	1 (0,0)	0 (0,0)
Vitiligo	2 (0,1)	5 (0,2)
Alle betingelser	46 (1,5)	34 (1,5)

*AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat
† Hypothyroidisme omfatter følgende termer: Hypothyroidisme og autoimmun thyroiditis
‡ Inflammatorisk tarmsygdom omfatter følgende betegnelser: Colitis ulcerosa og Crohns sygdom
N = Antal personer, der modtog mindst én dosis af enten vaccine eller placebo
n = Antal personer med specifikke nye medicinske tilstande
BEMÆRK: Selvom en person kan have haft to eller flere nye medicinske tilstande, tælles personen kun én gang inden for en kategori. Den samme person kan forekomme i forskellige kategorier.

Sikkerhed ved samtidig brug med RECOMBIVAX HB® [hepatitis B-vaccine (rekombinant)] hos piger og kvinder i alderen 16 til 23 år

Sikkerheden af GARDASIL ved samtidig administration af RECOMBIVAX HB® [hepatitis B-vaccine (rekombinant)] blev evalueret i et AAHS-kontrolleret studie med 1871 piger og kvinder med en gennemsnitsalder på 20,4 år *[se Kliniske Studier (14.10)].* Racefordelingen af studiedeltagerne var som følger: 61,6 % hvide; 23,8 % andre; 11,9 % sorte; 1,6 % latinamerikanere (sorte og hvide); 0,8 % asiater; og 0,3 % amerikanske indianere. Forekomsten af systemiske bivirkninger og bivirkninger på injektionsstedet var ensartet blandt piger og kvinder, der fik samtidig vaccination, sammenlignet med dem, der fik GARDASIL eller RECOMBIVAX HB [hepatitis B-vaccine (rekombinant)].

Sikkerhed ved samtidig brug med Menactra [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteri Toxoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanus Toxoid, Reduceret Difteri Toxoid og Acellulær Pertussisvaccine Adsorberet (Tdap)]

Sikkerheden af GARDASIL ved samtidig administration af Menactra [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteri Toxoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanus Toxoid, Reduceret Difteri Toxoid og Acellulær Pertussisvaccine Adsorberet (Tdap)] blev evalueret i et randomiseret studie med 1040 drenge og piger med en gennemsnitsalder på 12,6 år *[se Kliniske Studier (14.11)].* Racefordelingen af studiedeltagerne var som følger: 77,7 % hvide; 1,4 % multiraciale; 12,3 % sorte; 6,8 % latinamerikanere (sorte og hvide); 1,2 % asiatiske; 0,4 % amerikanske indianere og 0,2 % indiske.

Der blev rapporteret en stigning i hævelse på injektionsstedet for GARDASIL (samtidig administration = 10,9%, ikke-samtidig administration = 6,9%), når GARDASIL blev administreret samtidig med Menactra og Adacel sammenlignet med ikke-samtidig vaccination (adskilt af 1 måned). Størstedelen af bivirkningerne ved hævelse på injektionsstedet blev rapporteret som værende milde til moderate i intensitet.

Sikkerhed for kvinder i alderen 27 til 45 år

Bivirkningsprofilen hos kvinder i alderen 27 til 45 år var sammenlignelig med den profil, der blev observeret hos piger og kvinder i alderen 9 til 26 år.

Machine Translated by Google

6.2 Erfaring efter markedsføring

Følgende bivirkninger er blevet spontant rapporteret under brug af GARDASIL efter godkendelse. Da disse hændelser blev rapporteret frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller at fastslå en årsagssammenhæng med vaccineeksponering.

Blod- og lymfesystemsygdomme: Autoimmun hæmolytisk anæmi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, lymfadenopati.

Luftvejs-, thorax- og mediastinumlidelser: Lungeemboli.

Mave-tarmlidelser: Kvalme, pankreatitis, opkastning.

Almene lidelser og reaktioner på administrationsstedet: Asteni, kulderystelser, død, træthed, utilpashed.

Immunsystemets lidelser: Autoimmune sygdomme, overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, bronkospasme og urticaria.

Muskuloskeletale og bindevævssygdomme: Artralgi, muskelsmerter.

Nervesystemet: Akut dissemineret encephalomyelitis, svimmelhed, Guillain-Barré syndrom, hovedpine, motorneuronsygdom, lammelse, anfald, synkope (inklusive synkope forbundet med tonisk-kloniske bevægelser og anden anfaldslignende aktivitet), som nogle gange resulterer i fald med skade, transversal myelitis.

Infektioner og parasitære sygdomme: cellulitis.

Vaskulære lidelser: Dyb venøs trombose.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Brug med RECOMBIVAX HB

Resultater fra kliniske studier indikerer, at GARDASIL kan administreres samtidigt (på et separat injektionssted) med RECOMBIVAX HB [hepatitis B-vaccine (rekombinant)] *[se Kliniske studier (14.10)].*

7.2 Brug sammen med Menactra og Adacel

Resultater fra kliniske studier indikerer, at GARDASIL kan administreres samtidigt (på et separat injektionssted) med Menactra [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteri Toxoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanus Toxoid, Reduceret Difteri Toxoid og Acellulær Pertussisvaccine Adsorberet (Tdap)] *[se Kliniske Studier (14.11)].*

7.3 Brug med hormonelle præventionsmidler

I kliniske studier af kvinder i alderen 16 til 26 år anvendte 13.912 (GARDASIL N = 6952; AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo N = 6960), som havde opfølgning efter måned 7, hormonelle præventionsmidler i i alt 33.859 personår (65,8 % af den samlede opfølgningstid i studierne).

I et klinisk studie med kvinder i alderen 24 til 45 år brugte 1357 (GARDASIL N = 690; AAHS-kontrol N = 667), som havde opfølgning efter 7 måneder, hormonelle præventionsmidler i i alt 3400 personår (31,5 % af den samlede opfølgningstid i studiet). Brug af hormonelle præventionsmidler eller manglende brug af hormonelle præventionsmidler blandt studiedeltagerne forringede ikke immunresponset i populationen med immunogenicitet (PPI) i henhold til protokol.

7.4 Brug sammen med systemiske immunsuppressive lægemidler

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (anvendt i større end fysiologiske doser), kan reducere immunresponset på vacciner *[se Anvendelse i specifikke populationer (8.6)].*

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Graviditetskategori B:

Reproduktionsstudier er blevet udført på hunrotter ved doser svarende til den anbefalede dosis til mennesker og har ikke vist tegn på nedsat fertilitet hos hunner eller skade på fosteret på grund af GARDASIL. Der findes dog ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide kvinder. Fordi

Machine Translated by Google

Dyreforplantningsstudier er ikke altid prædiktive for menneskers reaktioner. GARDASIL bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

En evaluering af GARDASILs effekt på embryo-føtal, præ- og postfravænningsudvikling blev udført med rotter. En gruppe rotter fik administreret GARDASIL to gange før drægtighedsperioden, i løbet af organogenesen (drægtighedsdag 6) og på diegivningsdag 7. En anden gruppe drægtige rotter fik administreret GARDASIL i løbet af organogenesen (drægtighedsdag 6) og kun på diegivningsdag 7. GARDASIL blev administreret med 0,5 ml/rotte/anledning (120 mcg total protein, hvilket svarer til den anbefalede humane dosis) ved intramuskulær injektion. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på parring, fertilitet, graviditet, fødsel, amning, embryo-føtal eller præ- og postfravænningsudvikling. Der blev ikke observeret nogen vaccinerelaterede føtale misdannelser eller andre tegn på teratogenese i dette studie. Derudover var der ingen behandlingsrelaterede effekter på udviklingstegn, adfærd, reproduktionsevne eller afkommets fertilitet.

Kliniske studier på mennesker

I kliniske studier blev kvinder testet for graviditet i urinen før administration af hver dosis GARDASIL. Kvinder, der viste sig at være gravide før afslutningen af en 3-dosis GARDASIL-kur, blev instrueret i at udsætte afslutningen af deres vaccinationskur, indtil graviditeten var ophørt.

GARDASIL er ikke indiceret til kvinder på 27 år eller ældre. Der blev dog indsamlet sikkerhedsdata for kvinder i alderen 16 til 45 år, og 3819 kvinder (GARDASIL N = 1894 vs. AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo N = 1925) rapporterede mindst 1 graviditet hver.

Den samlede andel af graviditeter, der resulterede i et negativt udfald, defineret som det samlede antal tilfælde af spontan abort, sen fosterdød og medfødte misdannelser ud af det samlede antal graviditetsudfald, hvor et udfald var kendt (og eksklusive planlagte aborter), var 22,6 % (446/1973) hos kvinder, der fik GARDASIL, og 23,1 % (460/1994) hos kvinder, der fik AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo.

Samlet set oplevede 55 og 65 kvinder i gruppen, der fik henholdsvis GARDASIL eller AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo (2,9 % og 3,4 % af alle kvinder, der rapporterede graviditet i de respektive vaccinationsgrupper), en alvorlig bivirkning under graviditeten. De mest almindelige rapporterede hændelser var tilstande, der kan resultere i kejsersnit (f.eks. mislykket fødsel, fejlpræsentation, cephalopelvisk disproportion), for tidlig fødsel (f.eks. truende abort, for tidlig bristning af hinder) og graviditetsrelaterede medicinske problemer (f.eks. præeklampsi, hyperemesis). Andelen af gravide kvinder, der oplevede sådanne hændelser, var sammenlignelig mellem de grupper, der fik GARDASIL og AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo.

Der var 45 tilfælde af medfødte misdannelser i graviditeter hos kvinder, der fik GARDASIL, og 34 tilfælde af medfødte misdannelser i graviditeter hos kvinder, der fik AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo.

Yderligere delanalyser blev udført for at evaluere graviditeter med estimeret debut inden for 30 dage eller mere end 30 dage efter administration af en dosis GARDASIL eller AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo. For graviditeter med estimeret debut inden for 30 dage efter vaccination blev der observeret 5 tilfælde af medfødt anomali i den gruppe, der modtog GARDASIL, sammenlignet med 1 tilfælde af medfødt anomali i den gruppe, der modtog AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo. De medfødte anomalier, der blev set i graviditeter med estimeret debut inden for 30 dage efter vaccination, omfattede pylorusstenose, medfødt megakolon, medfødt hydronefrose, hoftedysplasi og klumpfod. Omvendt blev der i graviditeter med debut mere end 30 dage efter vaccination observeret 40 tilfælde af medfødt anomali i den gruppe, der modtog GARDASIL, sammenlignet med 33 tilfælde af medfødt anomali i gruppen, der modtog AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo.

Kvinder, der får GARDASIL under graviditet, opfordres til at kontakte Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af Merck & Co., Inc., på 1-877-888-4231 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

8.3 Ammende mødre

Kvinder i alderen 16 til 45 år

Det vides ikke, om GARDASIL udskilles i modermælk. Da mange lægemidler udskilles i modermælk, skal der udvises forsigtighed, når GARDASIL gives til en ammende kvinde.

Machine Translated by Google

GARDASIL eller AAHS-kontrol blev givet til i alt 1133 kvinder (vaccine N = 582, AAHS-kontrol N = 551) under de relevante kliniske fase 3-studier.
I alt oplevede 27 og 13 spædbørn af kvinder, der fik henholdsvis GARDASIL- eller AAHS-kontrol (hvilket repræsenterer 4,6 % og 2,4 % af det samlede antal kvinder, der ammede i den periode, hvor de fik henholdsvis GARDASIL- eller AAHS-kontrol), en alvorlig bivirkning.

I en post-hoc-analyse af kliniske studier oplevede et højere antal ammende spædbørn (n = 7), hvis mødre fik GARDASIL, akutte luftvejssygdomme inden for 30 dage efter moderens vaccination sammenlignet med spædbørn (n = 2), hvis mødre fik AAHS-kontrol.

8.4 Pædiatrisk brug

Sikkerhed og effektivitet er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter under 9 år.

8.5 Geriatrisk brug

GARDASILs sikkerhed og effektivitet er ikke blevet evalueret i en geriatrisk population, defineret som personer på 65 år og derover.

8.6 Immunkompromitterede personer

Det immunologiske respons på GARDASIL kan være nedsat hos immunkompromitterede personer *[se Lægemiddelinteraktioner (7.4)].*

10 OVERDOSERING

Der har været rapporter om administration af højere doser af GARDASIL end anbefalet.
Generelt var den rapporterede bivirkningsprofil ved overdosis sammenlignelig med den anbefalede enkeltdosering.
doser af GARDASIL.

11 BESKRIVELSE

GARDASIL, Human Papillomavirus Quadrivalent (Type 6, 11, 16 og 18) Vaccine, Rekombinant, er en ikke-infektiøs rekombinant quadrivalent vaccine fremstillet ud fra de oprensede viruslignende partikler (VLP'er) af det primære kapsid (L1) protein fra HPV type 6, 11, 16 og 18. L1-proteinerne produceres ved separate fermenteringer i rekombinant *Saccharomyces cerevisiae* og selv-assembleres til VLP'er. Fermenteringsprocessen involverer vækst af *S. cerevisiae* på kemisk definerede fermenteringsmedier, som omfatter vitaminer, aminosyrer, mineralsalte og kulhydrater. VLP'erne frigives fra gærcellerne ved celleødelæggelse og oprenses ved en række kemiske og fysiske metoder. De oprensede VLP'er adsorberes på prædannet aluminiumholdigt adjuvans (amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat). Den quadrivalente HPV VLP-vaccine er en steril flydende suspension, der fremstilles ved at kombinere de adsorberede VLP'er af hver HPV-type og yderligere mængder af det aluminiumholdige adjuvans og den endelige oprensningsbuffer.

GARDASIL er en steril suspension til intramuskulær administration. Hver dosis på 0,5 ml indeholder cirka 20 mcg HPV 6 L1-protein, 40 mcg HPV 11 L1-protein, 40 mcg HPV 16 L1-protein og 20 mcg HPV 18 L1-protein.

Hver dosis på 0,5 ml af vaccinen indeholder cirka 225 mcg aluminium (som amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfatadjuvans), 9,56 mg natriumchlorid, 0,78 mg L-histidin, 50 mcg polysorbat 80, 35 mcg natriumborat, <7 mcg gærprotein/dosis og vand til injektionsvæsker.

Produktet indeholder hverken konserveringsmidler eller antibiotika.
Efter grundig omrøring er GARDASIL en hvid, uklar væske.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

HPV inficerer kun mennesker. Dyrestudier med analoge papillomavirusser hos dyr tyder på, at effekten af L1 VLP-vacciner kan involvere udvikling af humorale immunresponser. Mennesker udvikler et humoralt immunrespons på vaccinen, selvom den nøjagtige beskyttelsesmekanisme er ukendt.

Machine Translated by Google

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

GARDASIL er ikke blevet evalueret for potentiale til at forårsage kræftfremkaldende egenskaber eller genotoksicitet.

GARDASIL administreret til hunrotter i en dosis på 120 mcg totalt protein, hvilket svarer til anbefalet dosis til mennesker, havde ingen effekt på parringsevne, fertilitet eller embryonal/føtal overlevelse.

Effekten af GARDASIL på fertiliteten hos hanrotter er blevet undersøgt hos hanrotter ved en intramuskulær dosis på 0,5 ml/rotte/anledning (120 mcg totalt protein, hvilket svarer til den anbefalede dosis til mennesker). En gruppe hanrotter fik administreret GARDASIL én gang, 3 dage før sameksisterende forhold, og en anden gruppe hanrotter fik administreret GARDASIL tre gange, 6 uger, 3 uger og 3 dage før sameksisterende forhold.
Der var ingen behandlingsrelaterede virkninger på reproduktionsevnen, herunder fertilitet, sædkvalitet og sædmotilitet. Der var ingen behandlingsrelaterede makroskopiske eller histomorfologiske eller vægtmæssige ændringer i testiklerne.

14 KLINISKE STUDIER

CIN 2/3 og AIS er de umiddelbare og nødvendige forstadier til henholdsvis pladecellecarcinom og adenocarcinom i livmoderhalsen. Detektion og fjernelse af disse har vist sig at forebygge kræft; de fungerer derfor som surrogatmarkører til forebyggelse af livmoderhalskræft. I kliniske studier af piger og kvinder i alderen 16 til 26 år var tilfælde af CIN 2/3 og AIS effektmålene for at vurdere forebyggelsen af livmoderhalskræft. Derudover var tilfælde af VIN 2/3 og VaIN 2/3 effektmålene for at vurdere forebyggelsen af HPV-relateret vulva- og vaginalkræft, og observationer af eksterne genitale læsioner var effektmålene for forebyggelsen af kønsvorter.

I kliniske studier med drenge og mænd i alderen 16 til 26 år blev effekten evalueret ved hjælp af følgende endepunkter: eksterne kønsvorter og penis/perineal/perineal intraepitelial neoplasi (PIN) grad 1/2/3 eller penis/perineal/perineal cancer. Derudover udgjorde tilfælde af AIN grad 1/2/3 og anal cancer det sammensatte effektmål, der blev brugt til at vurdere forebyggelse af HPV-relateret anal cancer.

Anal HPV-infektion, AIN og analkræft var ikke endepunkter i studierne udført på kvinder. Ligheden mellem HPV-relateret analsygdom hos mænd og kvinder understøtter en bro mellem indikationen forebyggelse af AIN og analkræft til kvinder.

Effekten blev vurderet i 6 AAHS-kontrollerede, dobbeltblindede, randomiserede fase 2- og 3-kliniske studier. Det første fase 2-studie evaluerede HPV 16-komponenten i GARDASIL (studie 1, N = 2391 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år), og det andet evaluerede alle komponenter i GARDASIL (studie 2, N = 551 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år). To fase 3-studier evaluerede GARDASIL hos 5442 (studie 3) og 12.157 (studie 4) piger og kvinder i alderen 16 til 26 år. Et tredje fase 3-studie, studie 5, evaluerede GARDASIL hos 4055 drenge og mænd i alderen 16 til 26 år, inklusive en delmængde på 598 (GARDASIL = 299; placebo = 299) mænd, der selv identificerede sig som at have sex med mænd (MSM-populationen). Et fjerde fase 3-studie, studie 6, evaluerede GARDASIL hos 3817 kvinder i alderen 24 til 45 år. Tilsammen evaluerede disse seks studier 28.413 individer (20.541 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år ved optagelse med en gennemsnitsalder på 20,0 år, 4055 drenge og mænd i alderen 16 til 26 år ved optagelse med en gennemsnitsalder på 20,5 år og 3817 kvinder i alderen 24 til 45 år ved optagelse med en gennemsnitsalder på 34,3 år).

Racefordelingen af de 16- til 26-årige piger og kvinder i de kliniske forsøg var som følger: 70,4 % hvide; 12,2 % latinamerikanere (sorte og hvide); 8,8 % andet; 4,6 % sorte; 3,8 % asiater; og 0,2 % amerikansk indianer. Racefordelingen af de 16- til 26-årige drenge og mænd i de kliniske forsøg var som følger: 35,2 % hvide; 20,5 % latinamerikanere (sorte og hvide); 14,4 % andet; 19,8 % sorte; 10,0 % asiater; og 0,1 % amerikansk indianer. Racefordelingen af de 24- til 45-årige kvinder i de kliniske forsøg var som følger: 20,6 % hvide; 43,2 % latinamerikanere (sorte og hvide); 0,2 % andet; 4,8 % sorte; 31,2 % asiater; og 0,1 % amerikansk indianer.

Medianvarigheden af opfølgningen var henholdsvis 4,0, 3,0, 3,0, 3,0, 2,3 og 4,0 år for studie 1, studie 2, studie 3, studie 4, studie 5 og studie 6. Individer modtog vaccine eller AAHS-kontrol på dagen for tilmelding og 2 og 6 måneder derefter. Effekten blev analyseret for hvert studie individuelt og for alle studier hos piger og kvinder kombineret i henhold til en prospektiv klinisk plan.

Samlet set var 73 % af piger og kvinder i alderen 16 til 26 år, 67 % af kvinder i alderen 24 til 45 år og 83 % af drenge og mænd i alderen 16 til 26 år naive (dvs. PCR [Polymerase Chain Reaction]-negative og seronegative for alle 4 HPV-typer i vaccinen) over for alle 4 HPV-typer i vaccinen ved inklusion.

Machine Translated by Google

I alt 27 % af piger og kvinder i alderen 16 til 26 år, 33 % af kvinder i alderen 24 til 45 år, og 17 % af drenge og mænd i alderen 16 til 26 år havde tegn på tidligere eksponering for eller igangværende infektion med mindst 1 af de 4 HPV-typer i vaccinen. Blandt disse individer havde 74 % af piger og kvinder i alderen 16 til 26 år, 71 % af kvinder i alderen 24 til 45 år og 78 % af drenge og mænd i alderen 16 til 26 år tegn på tidligere eksponering for eller igangværende infektion med kun 1 af de 4 HPV-typer i vaccinen og var naive (PCR-negative og seronegative) over for de resterende 3 typer.

Blandt personer i alderen 24 til 45 år havde 0,4 % været eksponeret for alle 4 HPV-typer i vaccinen.

Hos personer, der var naive (PCR-negative og seronegative) over for alle 4 HPV-vaccinetyper, blev CIN, kønsvorter, VIN, VaIN, PIN og vedvarende infektion forårsaget af en af de 4 HPV-vaccinetyper talt som endepunkter.

Blandt personer, der var positive (PCR-positive og/eller seropositive) for en vaccine-HPV-type på dag 1, blev endepunkter relateret til den type ikke inkluderet i analyserne af profylaktisk effekt. Endpunkter relateret til de resterende typer, som personen var naiv for (PCR-negativ og seronegativ), blev talt med.

For eksempel, hos personer, der var HPV 18-positive (PCR-positive og/eller seropositive) på dag 1, blev læsioner forårsaget af HPV 18 ikke talt med i evalueringerne af den profylaktiske effekt. Læsioner forårsaget af HPV 6, 11 og 16 blev inkluderet i evalueringerne af den profylaktiske effekt. Den samme tilgang blev anvendt for de andre typer.

14.1 Profylaktisk effekt – HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år

GARDASIL blev administreret uden præscreening for tilstedeværelse af HPV-infektion, og effektforsøgene tillod indskrivning af piger og kvinder uanset HPV-status ved baseline (dvs. PCR-status eller serostatus). Piger og kvinder med nuværende eller tidligere HPV-infektion med en HPV-type indeholdt i vaccinen var ikke berettigede til profylaktiske effektvurderinger for den pågældende type.

De primære analyser af effekt i forhold til HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 blev udført i populationen med per-protocol effektmåling (PPE), bestående af piger og kvinder, der modtog alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen og var naive (PCR-negative i cervikovaginale prøver og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og frem til 1 måned efter dosis 3 (måned 7). Effekten blev målt startende efter besøget i måned 7.

GARDASIL var effektivt til at reducere forekomsten af CIN (enhver grad inklusive CIN 2/3); AIS; kønsvorter; VIN (enhver grad); og VaIN (enhver grad) relateret til vaccine-HPV-typerne 6, 11, 16 eller 18 hos dem, der var PCR-negative og seronegative ved baseline (Tabel 11).

Derudover var piger og kvinder, der allerede var smittet med en eller flere vaccinerelaterede HPV-typer før vaccinationen, beskyttet mod præcancerøse læsioner i livmoderhalsen og ydre kønsdele forårsaget af de andre HPV-typer i vaccinen.

Machine Translated by Google

Tabel 11: Analyse af GARDASILs effekt i PPE* -populationen† af 16- til 26-årige piger og kvinder for HPV-vaccinetyper

Befolkning	GARDASIL		AAHS-kontrol		% Effektivitet (95 % CI)
	N	Antal tilfælde	N	Antal tilfælde	
HPV 16- eller 18-relateret CIN 2/3 eller AIS					
Undersøgelse 1‡	755	0	750	12	100,0 (65,1, 100,0)
Undersøgelse 2	231	0	230		100,0 (-3744,9, 100,0)
Undersøgelse 3	2201	0	2222	1	100,0 (89,2, 100,0)
Studie 4	5306	2	5262	36	96,9 (88,2, 99,6)
Kombinerede protokoller§	8493	2	8464	63 112	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16-relateret CIN 2/3 eller AIS					
Kombinerede protokoller§	7402	2	7205	93	97,9 (92,3, 99,8)
HPV 18-relateret CIN 2/3 eller AIS					
Kombinerede protokoller§	7382	0	7316	29	100,0 (86,6, 100,0)
HPV 16- eller 18-relateret VIN 2/3					
Undersøgelse 2	231	0	230	0	Ikke beregnet
Undersøgelse 3	2219	0	2239	6	100,0 (14,4, 100,0)
Studie 4	5322	0	5275	4	100,0 (-50,3, 100,0)
Kombinerede protokoller§	7772	0	7744	10	100,0 (55,5, 100,0)
HPV 16- eller 18-relateret VaIN 2/3					
Undersøgelse 2	231	0	230	0	Ikke beregnet
Undersøgelse 3	2219	0	2239	5	100,0 (-10,1, 100,0)
Studie 4	5322	0	5275	4	100,0 (-50,3, 100,0)
Kombinerede protokoller§	7772	0	7744	9	100,0 (49,5, 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (CIN 1, CIN 2/3) eller AIS					
Undersøgelse 2	235	0	233	3	100,0 (-138,4, 100,0)
Undersøgelse 3	2241	0	2258	77	100,0 (95,1, 100,0)
Studie 4	5388	9	5374	145	93,8 (88,0, 97,2)
Kombinerede protokoller§	7864	9	7865	225	96,0 (92,3, 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede kønsvorter					
Undersøgelse 2 235		0	233	3	100,0 (-139,5, 100,0)
Studie 3 2261		0	2279	58	100,0 (93,5, 100,0)
Studie 4 5404		2	5390	132	98,5 (94,5, 99,8)
Kombinerede protokoller § 7900		2	7902	193	99,0 (96,2, 99,9)
HPV 6- og 11-relaterede kønsvorter					
Kombinerede protokoller§	6932	2	6856	189	99,0 (96,2, 99,9)

*PPE-populationen bestod af personer, der modtog alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen og var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og til og med 1 måned efter dosis 3 (måned 7).

†Se tabel 14 for en analyse af vaccinernes indflydelse på den generelle befolkning.
‡Evaluerede kun HPV 16 L1 VLP-vaccinekomponenten i GARDASIL §
Analyserne af de kombinerede forsøg var prospektivt planlagt og omfattede brugen af lignende kriterier for studieindtræden.
N = Antal personer med mindst 1 opfølgningsbesøg efter måned 7
CI = Konfidensinterval Bemærk

1: Punktestimater og konfidensintervaller er justeret for person-tid for opfølgning.
Note 2: Den første analyse i tabellen (dvs. HPV 16- eller 18-relateret CIN 2/3, AIS eller værre) var det primære endepunkt for vaccineudviklingsplanen.

Note 3: Tabel 11 inkluderer ikke tilfælde forårsaget af ikke-vaccinerede HPV-typer.
AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

Den profylaktiske effekt mod generel cervikal og genital sygdom relateret til HPV 6, 11, 16 og 18 i en forlængelsesfase af studie 2, der inkluderede data frem til måned 60, blev bemærket til at være 100 % (95 % CI: 12,3 %, 100,0 %) blandt piger og kvinder i den per protokol-population, der var naive for de relevante HPV-typer.

GARDASIL var effektivt mod HPV-sygdom forårsaget af HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 hos piger og kvinder, der ikke var tidligere behandlet med disse specifikke HPV-typer ved baseline.

14.2 Profylaktisk effekt – HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år Alder

De primære effektanalyser blev udført i populationen med effektmålinger per protokol (PPE). Denne population bestod af drenge og mænd, der modtog alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen og var naive (PCR-negative og seronegative) over for

Machine Translated by Google

relevante HPV-typer (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og indtil 1 måned efter dosis 3 (måned 7). Effekten blev målt efter besøget i måned 7.

GARDASIL var effektivt til at reducere forekomsten af kønsvorter relateret til vaccine HPV-type 6 og 11 hos de drenge og mænd, der var PCR-negative og seronegative ved baseline (Tabel 12). Effekt mod penil/perineal/perineal intraepitelial neoplasi (PIN) grad 1/2/3 eller penil/perineal/perineal kræft blev ikke påvist, da antallet af tilfælde var for begrænset til at opnå statistisk signifikans.

Tabel 12: Analyse af GARDASILs effekt i PPE*-populationen af 16- til 26-årige drenge og mænd ved vaccination HPV-typer

Endepunkt	GARDASIL		AAHS-kontrol		% Effektivitet (95 % CI)
	N†	Antal tilfælde	N	Antal tilfælde	
Eksterne genitale læsioner HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede					
Eksterne genitale læsioner	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Kondylomer	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN-kode 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

*PPE-populationen bestod af personer, der modtog alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen og var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og til og med 1 måned efter dosis 3 (måned 7). †

N = Antal personer med mindst 1 opfølgningsbesøg efter måned 7
CI = Konfidensinterval AAHS
Kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

14.3 Profylaktisk effekt – Anal sygdom forårsaget af HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 hos drenge og mænd 16 til 26 år i MSM-delstudiet

Et delstudie af studie 5 evaluerede GARDASILs effekt mod anal sygdom (anal intraepitelial neoplasi og anal cancer) i en population på 598 MSM. De primære effektanalyser blev udført i per-protocol effekt (PPE)-populationen fra studie 5.

GARDASIL var effektivt til at reducere forekomsten af anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1 (både kondylomer og ikke-acuminate), 2 og 3 relateret til vaccine-HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 hos de drenge og mænd, der var PCR-negative og seronegative ved baseline (Tabel 13).

Tabel 13: Analyse af GARDASILs effekt på anal sygdom i PPE*-populationen af 16- til 26-årige drenge og Mænd i MSM-delstudiet for vaccine-HPV-typer

HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret Endepunkt	GARDASIL		AAHS-kontrol		% Effektivitet (95 % CI)
	N†	Antal tilfælde	N	Antal tilfælde	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6, 93,3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8, 95,4)
AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3, 93,4)
Kondylomer Acuminatum	194	0	208	6	100,0 (8,2, 100,0)
Ikke-spidsfuld	194	4	208	11	60,4 (-33,5, 90,8)

*PPE-populationen bestod af personer, der modtog alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen og var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og til og med 1 måned efter dosis 3 (måned 7).

† N = Antal personer med mindst 1 opfølgningsbesøg efter måned 7
CI = Konfidensinterval
AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

14.4 Befolkningspåvirkning hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år

GARDASILs effektivitet til forebyggelse af HPV-type 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede kønssygdomme hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år, uanset nuværende eller tidligere eksponering for vaccine-HPV-typer. De

kliniske forsøg omfattede piger og kvinder uanset nuværende eller tidligere eksponering for vaccine-HPV-typer, og yderligere analyser blev udført for at evaluere GARDASILs indvirkning på HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterede livmoderhals- og kønssygdomme hos disse piger og kvinder. Her omfattede analyserne hændelser, der opstod blandt piger og kvinder uanset baseline PCR-status og serostatus, herunder HPV-infektioner, der var til stede ved vaccinationsstart, samt hændelser, der opstod fra infektioner, der blev erhvervet efter vaccinationsstart.

Machine Translated by Google

Virkningen af GARDASIL hos piger og kvinder uanset nuværende eller tidligere eksponering for en vaccine-HPV-type er vist i tabel 14. Virkningen blev målt startende 1 måned efter dosis 1. Profylaktisk effekt angiver vaccinens effekt hos piger og kvinder, der er naive (PCR-negative og seronegative) over for de relevante HPV-typer på dag 1. Vaccineeffekt hos piger og kvinder, der var positive for vaccine-HPV-infektion, samt vaccineeffekt blandt piger og kvinder uanset baseline-vaccine-HPV-PCR-status og serostatus er også præsenteret. Størstedelen af CIN og kønsvorter, VIN og VaIN relateret til en vaccine-HPV-type, der blev detekteret i gruppen, der modtog GARDASIL, forekom som følge af HPV-infektion med den relevante HPV-type, der allerede var til stede på dag 1.

Der var ingen klare beviser for beskyttelse mod sygdomme forårsaget af HPV-typer, som piger og Kvinderne var PCR-positive uanset serostatus ved baseline.

Tabel 14: GARDASILs effektivitet i forebyggelsen af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede kønssygdomme hos piger og kvinder 16 Op til 26 år, uanset nuværende eller tidligere eksponering for HPV-vaccinetyper

Endepunkt	Analyse	GARDASIL eller HPV 16 L1 VLP-vaccine		AAHS-kontrol % reduktion		(95% KI)
		N	Sager	N	Sager	
HPV 16- eller 18-relateret CIN 2/3 eller AIS	Profylaktisk effekt* HPV 16	9346		9407 155 2898		97,4 (93,3, 99,3)
	og/eller HPV 18 positive på dag 1† Piger og kvinder	2870	4 142	148‡		--§
	uanset nuværende eller tidligere eksponering for HPV 16 eller 18¶ Profylaktisk effekt* HPV 16	9836	146	9904	303	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16- eller 18-relateret stelnummer 2/3 eller VaIN 2/3	og/eller HPV 18 positive	8642	1	8673	34	97,0 (82,4, 99,9)
	på dag 1† Piger og kvinder uanset nuværende eller	1880	8	1876	4	**--§**
	tidligere eksponering for HPV 16 eller 18¶ Profylaktisk effekt* HPV 6, HPV 11, HPV 16 og/eller	8955	9	8968	38	76,3 (50,0, 89,9)
HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret CIN (CIN 1, CIN 2/3) eller AIS	HPV 18 positive på dag 1†	8630	16	8680	309	94,8 (91,5, 97,1)
	Piger og kvinder uanset nuværende eller tidligere eksponering for HPV-	2466	186#	2437 213#		**--§**
	vaccinetyper¶ Profylaktisk effekt* HPV 6, HPV 11, HPV 16 og/eller HPV 18 positive på dag 1† Piger	8819	202	8854	522	61,5 (54,6, 67,4)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret Kønsvorter	og kvinder uanset	8761	10	8792	252	96,0 (92,6, 98,1)
	nuværende eller tidligere eksponering for HPV-vaccinetyper¶	2501	51Þ	2475	55 Þ	**--§**
	Profylaktisk effekt* HPV 6 og/eller HPV 11 positive på dag 1† Piger og kvinder uanset nuværende eller	8955	61	8968	307	80,3 (73,9, 85,3)
HPV 6- eller 11-relaterede kønsorganer Vorter	tidligere eksponering for	7769		7792	246	96,4 (93,0, 98,4)
	HPV-vaccinetyper Typer¶ *Omfatter alle personer,	1186	9 51	1176	54	**--§**
	der har modtaget mindst 1 vaccination, og som var HPV-naive (dvs. seronegative og PCR-negative)	8955	60	8968	300	80,1 (73,7, 85,2)

på dag 1 i forhold til den vaccine-HPV-type, der analyseres. Tilfældetælling startede 1 måned efter dosis 1.

† Omfatter alle personer, der har modtaget mindst én vaccination, og som var HPV-positive eller havde ukendt HPV-status på dag 1, mod mindst én HPV-vaccinetype. Optælling af tilfælde startede på dag 1.

‡ Ud af de 148 AAHS-kontroltilfælde på 16/18 CIN 2/3 manglede 2 kvinder serologi- eller PCR-resultater på dag 1. § Der er ingen forventet effekt, da GARDASIL ikke har vist sig at yde beskyttelse mod sygdom fra vaccine-HPV-typer, som en person tidligere har været eksponeret for gennem seksuel aktivitet.

¶ Omfatter alle personer, der har modtaget mindst 1 vaccination (uanset baseline HPV-status på dag 1). Optælling af tilfælde startede 1 måned efter dosis 1.

Inkluderer 2 AAHS-kontrolkvinder med manglende serologi-/PCR-data på dag 1.

Þ Inkluderer 1 kvinde med manglende serologi-/PCR-data på dag 1.

CI = Konfidensinterval N =

Antal personer, der har mindst ét opfølgningsbesøg efter dag 1 Bemærk 1: Det 16- og 18-relaterede CIN 2/3- eller AIS-sammensatte endepunkt omfattede data fra studierne 1, 2, 3 og 4. Alle andre endepunkter omfattede kun data fra studierne 2, 3 og 4.

Note 2: Positiv status på dag 1 angiver PCR-positiv og/eller seropositiv for den respektive type på dag 1.

Note 3: Tabel 14 inkluderer ikke sygdom forårsaget af ikke-vaccinerede HPV-typer.

AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

GARDASILs effektivitet i forebyggelsen af HPV-relaterede kønssygdomme hos piger og kvinder 16 til 26 år, uanset nuværende eller tidligere infektion med vaccineret eller ikke-vaccineret HPV Typer

GARDASILs effekt på den samlede byrde af dysplastisk eller papillomatøs cervikal, vulva og vaginal sygdom, uanset HPV-detektion, skyldes en kombination af profylaktisk effekt

Machine Translated by Google

mod vaccine-HPV-typer, sygdomsbidrag fra vaccine-HPV-typer, der var til stede på vaccinationstidspunktet, sygdomsbidrag fra HPV-typer, der ikke er indeholdt i vaccinen, og sygdom, hvor HPV ikke blev påvist.

Yderligere effektanalyser blev udført i 2 populationer: (1) en generelt HPV-naiv population (negativ over for 14 almindelige HPV-typer og havde en Pap-test, der var negativ for SIL [Squamous Intraepitelial Lesion] på dag 1), hvilket tilnærmelsesvis svarede til en population af seksuelt naive piger og kvinder, og (2) den generelle studiepopulation af piger og kvinder uanset baseline HPV-status, hvoraf nogle havde HPV-relateret sygdom på dag 1.

Blandt generelt HPV-naive piger og kvinder og blandt alle piger og kvinder i studiepopulationen (inklusive piger og kvinder med HPV-infektion på dag 1) reducerede GARDASIL den samlede forekomst af CIN 2/3 eller AIS; af VIN 2/3 eller VaIN 2/3; af CIN (enhver grad) eller AIS; og af kønsvorter (Tabel 15). Disse reduktioner skyldtes primært reduktioner i læsioner forårsaget af HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos piger og kvinder, der var naive (seronegative og PCR-negative) for den specifikke relevante vaccine-HPV-type. Inficerede piger og kvinder kan allerede have CIN 2/3 eller AIS på dag 1, og nogle vil udvikle CIN 2/3 eller AIS under opfølgning, enten relateret til en vaccine- eller ikke-vaccine-HPV-type, der er til stede på vaccinationstidspunktet, eller relateret til en ikke-vaccine-HPV-type, der ikke er til stede på vaccinationstidspunktet.

Tabel 15: Effektiviteten af GARDASIL i forebyggelsen af HPV-relaterede kønssygdomme hos piger og kvinder 16 Op til 26 år, uanset nuværende eller tidligere infektion med vaccinerede eller ikke-vaccinerede HPV-typer

Endepunkter forårsaget af vaccine eller Ikke-vaccinerede HPV-typer	Analyse	GARDASIL		AAHS-kontrol		% Reduktion (95% KI)
		N	Sager	N	Sager	
CIN 2/3 eller AIS	Profylaktisk effekt*	4616	77	4680	136	42,7 (23,7, 57,3)
	Piger og kvinder Uanset nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine eller ikke-Vaccine HPV-typer†	8559	421	8592	516	18,4 (7,0, 28,4)
VIN 2/3 og VaIN 2/3	Profylaktisk effekt*	4688	7	4735	31	77,1 (47,1, 91,5)
	Piger og kvinder Uanset nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine eller ikke-Vaccine HPV-typer†	8688	30	8701	61	50,7 (22,5, 69,3)
CIN (enhver klasse) eller AIS	Profylaktisk effekt*	4616	272	4680	390	29,7 (17,7, 40,0)
	Piger og kvinder Uanset nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine eller ikke-Vaccine HPV-typer†	8559	967	8592	1189	19,1 (11,9, 25,8)
Kønsvorter	Profylaktisk effekt*	4688	29	4735	169	82,8 (74,3, 88,8)
	Piger og kvinder Uanset nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine eller ikke-Vaccine HPV-typer†	8688	132	8701	350	62,5 (54,0, 69,5)

*Omfatter alle personer, der har modtaget mindst 1 vaccination, og som havde en Pap-test, der var negativ for SIL [Pladecelleinfektion i intraepitelial læsion] på dag 1, og som var naive over for 14 almindelige HPV-typer på dag 1. Tilfældetælling startede 1 måned efter dosis 1. †

Omfatter alle personer, der har modtaget mindst 1 vaccination (uanset baseline HPV-status eller Pap-testresultat på dag 1). Optælling af tilfælde startede 1 måned efter dosis 1.

CI = Konfidensinterval

AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

14.5 Befolkningspåvirkning hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år

Effektiviteten af GARDASIL til forebyggelse af HPV-type 6-, 11-, 16- eller 18-relateret anogenital sygdom hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år, uanset nuværende eller tidligere eksponering for vaccine-HPV-typer. Undersøgelse 5 omfattede drenge og mænd uanset

nuværende eller tidligere eksponering for vaccine-HPV-typer, og yderligere analyser blev udført for at evaluere virkningen af GARDASIL i forhold til HPV 6-, 11-, 16-

Machine Translated by Google

og 18-relateret anogenital sygdom hos disse drenge og mænd. Her omfattede analyserne hændelser, der opstod blandt drenge og mænd uanset baseline PCR-status og serostatus, herunder HPV-infektioner, der var til stede ved vaccinationsstart, samt hændelser, der opstod fra infektioner, der var erhvervet efter vaccinationsstart.

Virkningen af GARDASIL hos drenge og mænd uanset nuværende eller tidligere eksponering for en vaccine-HPV-type er vist i tabel 16. Virkningen blev målt startende på dag 1. Profylaktisk effekt angiver vaccinens effekt hos drenge og mænd, der er naive (PCR-negative og seronegative) over for de relevante HPV-typer på dag 1. Vaccineeffekt hos drenge og mænd, der var positive for vaccine-HPV-infektion, samt vaccineeffekt blandt drenge og mænd uanset baseline-vaccine-HPV-PCR-status og serostatus er også præsenteret. Størstedelen af anogenitale sygdomme relateret til en vaccine-HPV-type, der blev påvist i gruppen, der modtog GARDASIL, forekom som følge af HPV-infektion med den relevante HPV-type, der allerede var til stede på dag 1.

Der var ingen klare beviser for beskyttelse mod sygdom forårsaget af HPV-typer, som drenge og mænd ikke var PCR-positive uanset serostatus ved baseline.

Tabel 16: GARDASILs effektivitet i forebyggelsen af HPV-type 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede anogenitale infektioner Sygdom hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år, uanset nuværende eller tidligere vaccineeksponering HPV-typer

Endepunkt	Analyse	GARDASIL		AAHS Kontrollere		% Reduktion (95% KI)
			Sager		Sager	
Ekstern Kønsorganer Læsioner	Profylaktisk effekt*	N 1775	13	N 1770	54	76,3 (56,0, 88,1)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16 og/eller HPV 18 positiv på dag 1†	460	14	453	26	--‡
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer§	1943	27	1937	80	66,7 (48,0, 79,3)
Kondylomer	Profylaktisk effekt*	1775	10	1770	49	80,0 (59,9, 90,9)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16 og/eller HPV 18 positiv på dag 1†	460	14	453	25	--‡
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer§	1943	24	1937	74	68,1 (48,8, 80,7)
PIN-kode 1/2/3	Profylaktisk effekt*	1775	4	1770	5	20,7 (-268,4, 84,3)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16 og/eller HPV 18 positiv på dag 1†	460	2	453	1	--‡
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer§	1943	6	1937	6	0,3 (-272,8, 73,4)
AIN 1/2/3	Profylaktisk effekt*	259	9	261	39	76,9 (51,4, 90,1)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16 og/eller HPV 18 positiv på dag 1†	103	29	116	38	--‡
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer§	275	38	276	77	50,3 (25,7, 67,2)
AIN 2/3	Profylaktisk effekt*	259	7	261	19	62,5 (6,9, 86,7)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16 og/eller HPV 18 positiv på dag 1†	103	11	116	20	--‡
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer§	275	18	276	39	54,2 (18,0, 75,3)

*Omfatter alle personer, der har modtaget mindst 1 vaccination, og som var HPV-naive (dvs. seronegative og PCR-negative) på dag 1 i forhold til den vaccine-HPV-type, der analyseres. Tilfældetælling startede på dag 1.

† Omfatter alle personer, der har modtaget mindst én vaccination, og som var HPV-positive eller havde ukendt HPV-status på dag 1, mod mindst én HPV-vaccinetype. Optælling af tilfælde startede på dag 1.

‡ Der er ingen forventet effekt, da GARDASIL ikke har vist sig at yde beskyttelse mod sygdom fra vaccine-HPV-typer, som en person tidligere har været eksponeret for gennem seksuel aktivitet.

§ Omfatter alle personer, der har modtaget mindst 1 vaccination. Optælling af tilfælde startede på dag 1.

CI = Konfidensinterval

Machine Translated by Google

AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

Effektiviteten af GARDASIL til forebyggelse af enhver HPV-relateret anogenital sygdom hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år, uanset nuværende eller tidligere infektion med vaccine- eller ikke-vaccine-HPV-typer

GARDASILs effekt på den samlede byrde af dysplastisk eller papillomatøs anogenital sygdom, uanset HPV-detektion, skyldes en kombination af profylaktisk effekt mod vaccine-HPV-typer, sygdomsbidrag fra vaccine-HPV-typer, der er til stede på vaccinationstidspunktet, sygdomsbidrag fra HPV-typer, der ikke er indeholdt i vaccinen, og sygdom, hvor HPV ikke blev detekteret.

Yderligere effektanalyser fra studie 5 blev udført i 2 populationer: (1) en generelt HPV-naiv population bestående af drenge og mænd, der er seronegative og PCR-negative for HPV 6, 11, 16 og 18 og PCR-negative for HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 og 59 på dag 1, hvilket tilnærmelsesvis svarer til en population af seksuelt naive drenge og mænd, og (2) den generelle studiepopulation af drenge og mænd uanset HPV-status ved baseline, hvoraf nogle havde HPV-relateret sygdom på dag 1.

Blandt generelt HPV-naive drenge og mænd og blandt alle drenge og mænd i studie 5 (inklusive drenge og mænd med HPV-infektion på dag 1) reducerede GARDASIL den samlede forekomst af anogenital sygdom (Tabel 17). Disse reduktioner skyldtes primært reduktioner i læsioner forårsaget af HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos drenge og mænd, der var naive (seronegative og PCR-negative) for den specifikke relevante vaccine-HPV-type. Inficerede drenge og mænd kan allerede have anogenital sygdom på dag 1, og nogle vil udvikle anogenital sygdom under opfølgning, enten relateret til en vaccine- eller ikke-vaccine-HPV-type, der er til stede på vaccinationstidspunktet, eller relateret til en ikke-vaccine-HPV-type, der ikke er til stede på vaccinationstidspunktet.

Tabel 17: Effektiviteten af GARDASIL til forebyggelse af enhver HPV-relateret anogenital sygdom hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år, uanset nuværende eller tidligere infektion med eller uden vaccine HPV-typer

Endepunkt	**Analyse**	**GARDASIL**		**AAHS Kontrollere**		**% Reduktion (95% KI)**
			Sager 7	N	Sager	
Ekstern Kønsorganer Læsioner	Profylaktisk effekt*	N1275		1270 37		81,5 (58,0, 93,0)
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer†	1943	38	1937	92	59,3 (40,0, 72,9)
Kondylomer	Profylaktisk effekt*	1275	5	1270	33	85,2 (61,8, 95,5)
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer†	1943	33	1937	85	61,8 (42,3, 75,3)
PIN-kode 1/2/3	Profylaktisk effekt*	1275	2	1270	4	50,7 (-244,3, 95,5)
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer†	1943	8	1937	7	-13,9 (-269,0, 63,9)
AIN 1/2/3	Profylaktisk effekt*	129	12	126	28	54,9 (8,4, 79,1)
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer†	275	74	276	103	25,7 (-1,1, 45,6)
AIN 2/3	Profylaktisk effekt*	129	8	126	18	52,5 (-14,8, 82,1)
	Drenge og mænd uanset Nuværende eller tidligere eksponering for Vaccine- eller ikke-vaccine-HPV Typer†	275	44	276	59	24,3 (-13,8, 50,0)

*Omfatter alle personer, der har modtaget mindst 1 vaccination, og som var seronegative og PCR-negative ved tilmelding til HPV 6, 11, 16 og 18, og PCR-negative ved tilmelding til HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 og 59. Tilfældetælling startede på dag 1. †

Omfatter alle personer, der har modtaget mindst én vaccination. Optælling af tilfælde startede på dag 1.
CI = Konfidensinterval

AAHS-kontrol = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat

Machine Translated by Google

14.6 Samlet befolkningspåvirkning

Forsøgspersonens karakteristika (f.eks. livslange sexpartnere, forsøgspersonernes geografiske fordeling) påvirker HPV-prævalensen i befolkningen og dermed fordelen for befolkningen kan variere meget.

Den samlede effekt af GARDASIL vil variere afhængigt af baseline-prævalensen af HPV-infektion og -sygdom, forekomsten af infektioner, som GARDASIL har vist beskyttelse mod, og de infektioner, som GARDASIL ikke har vist sig at beskytte mod.

Effekten af GARDASIL for HPV-typer, der ikke er inkluderet i vaccinen (dvs. krydsbeskyttende effekt) er en del af vaccinens samlede indvirkning på forekomsten af sygdom forårsaget af HPV. Krydsbeskyttende effekt blev ikke påvist mod sygdom forårsaget af ikke-vaccinerede HPV-typer i den kombinerede database fra Studie 3 og Studie 4.

GARDASIL beskytter ikke mod kønssygdomme, der ikke er relateret til HPV. Én kvinde, der fik GARDASIL i studie 3, udviklede et eksternt genitalt veldifferentieret pladecellecarcinom i måned 24. Der blev ikke påvist HPV-DNA i læsionen eller i andre prøver taget i løbet af studiet.

Hos 18.150 piger og kvinder, der deltog i studie 2, studie 3 og studie 4, reducerede GARDASIL den definitive cervikale terapiprocedurer med 23,9 % (95 % CI: 15,2 %, 31,7 %).

14.7 Studier af kvinder i alderen 27 til 45 år

Studie 6 evaluerede effekten hos 3253 kvinder i alderen 27 til 45 år baseret på et kombineret endepunkt af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret persisterende infektion, kønsvorter, vulva- og vaginale dysplastiske læsioner af enhver grad, CIN af enhver grad, AIS og livmoderhalskræft. Disse kvinder blev randomiseret 1:1 til at modtage enten GARDASIL- eller AAHS-kontrol. Effekten af det kombinerede endepunkt var primært drevet af forebyggelse af persisterende infektion. Der blev ikke påvist nogen statistisk signifikant effekt for CIN 2/3, AIS eller livmoderhalskræft. I post hoc-analyser udført for at vurdere GARDASILs indvirkning på de individuelle komponenter i det kombinerede endepunkt var resultaterne i populationen af kvinder, der var naive for den relevante HPV-type ved baseline, som følger: forebyggelse af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret persisterende infektion (80,5 % [95 % CI: 68,3, 88,6]), forebyggelse af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (enhver grad)

(85,8 % [95 % CI: 52,4, 97,3]) og forebyggelse af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede kønsvorter (87,6 % [95 % CI: 7,3, 99,7]).

Effekten for sygdommens endepunkter blev reduceret i en populationskonsekvensvurdering af kvinder, der blev vaccineret uanset HPV-status ved baseline (fuldt analysesæt). I det fulde analysesæt (FAS) blev der ikke påvist effekt for følgende endepunkter: forebyggelse af HPV 16- og 18-relateret CIN 2/3, AIS eller livmoderhalskræft og forebyggelse af HPV 6- og 11-relaterede kondylomer. Der blev ikke påvist effekt mod CIN 2/3, AIS eller livmoderhalskræft i den generelle befolkning uanset HPV-type (FAS-analyse af alle typer).

14.8 Immunogenicitet

Assays til måling af immunrespons

Den minimale anti-HPV-titer, der giver beskyttende effekt, er ikke blevet fastlagt.

Da der var få sygdomstilfælde hos personer, der ikke var blevet vaccineret med HPV-typer ved baseline (PCR-negative og seronegative), i den gruppe, der modtog GARDASIL, har det ikke været muligt at fastslå minimumsniveauer af anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 antistof, der beskytter mod klinisk sygdom forårsaget af HPV 6, 11, 16 og/eller 18.

GARDASILs immunogenicitet blev vurderet hos 23.951 piger og kvinder i alderen 9 til 45 år (GARDASIL N = 12.634; AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo N = 11.317) og 5417 drenge og mænd i alderen 9 til 26 år (GARDASIL N = 3109; AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo N = 2308).

Typespecifikke immunoassays med typespecifikke standarder blev anvendt til at vurdere immunogenicitet for hver HPV-vaccinetype. Disse assays målte antistoffer mod neutraliserende epitoper for hver HPV-type. Skalaerne for disse assays er unikke for hver HPV-type; derfor er sammenligninger på tværs af typer og med andre assays ikke passende.

Immunrespons på GARDASIL

De primære immunogenicitetsanalyser blev udført i en per-protocol immunogenicitetspopulation (PPI). Denne population bestod af individer, der var seronegative og PCR-negative for den/de relevante HPV-type(r) ved inklusion, forblev HPV PCR-negative for den/de relevante HPV-type(r) indtil 1 måned efter dosis 3 (måned 7), modtog alle 3 vaccinationer og ikke afveg fra studieprotokollen på måder, der kunne påvirke vaccinens virkninger.

Machine Translated by Google

Immunogenicitet blev målt ved (1) procentdelen af individer, der var seropositive for antistoffer mod den relevante HPV-type i vaccinen, og (2) den geometriske middeltiter (GMT).

I kliniske studier med 16- til 26-årige piger og kvinder blev 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % og 99,4 % af de personer, der fik GARDASIL, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive inden for 1 måned efter dosis 3 på tværs af alle testede aldersgrupper.

I kliniske studier med kvinder i alderen 27 til 45 år blev 98,2 %, 97,9 %, 98,6 % og 97,1 % af de personer, der fik GARDASIL, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive inden for 1 måned efter dosis 3 på tværs af alle testede aldersgrupper.

I kliniske studier med drenge og mænd i alderen 16 til 26 år blev 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % og 97,4 % af de personer, der fik GARDASIL, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive inden for 1 måned efter dosis 3 på tværs af alle testede aldersgrupper.

På tværs af alle populationer toppede GMT'erne for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 ved måned 7 (tabel 18 og tabel 19). GMT'erne faldt frem til måned 24 og stabiliserede sig derefter frem til måned 36 på niveauer over baseline. Tabel 20 og 21 viser persistensen af geometriske middeltitre for anti-HPV cLIA.
efter køn og aldersgruppe. Immunitetens varighed efter et komplet immuniseringsprogram med GARDASIL er ikke blevet fastslået.

Tabel 18: Oversigt over geometriske gennemsnitstitre for anti-HPV cLIA i måned 7 i PPI* -populationen af piger og kvinder

Befolkning	N†	n‡	% Seropositive (95% KI)	GMT (95 % KI) mMU§ /ml
Anti-HPV 6				
Piger i alderen 9 til 15 år Piger og	1122	917	99,9 (99,4, 100,0)	929,2 (874,6, 987,3)
kvinder i alderen 16 til 26 år 9859 Kvinder i alderen 27 til 34 år 667		3329	99,8 (99,6, 99,9)	545,0 (530,1, 560,4)
Kvinder i alderen 35 til 45 år 957 **Anti-HPV 11**		439	98,4 (96,7, 99,4)	435,6 (393,4, 482,4)
		644	98,1 (96,8, 99,0)	397,3 (365,2, 432,2)
Piger i alderen 9 til 15 år Piger og	1122	917	99,9 (99,4, 100,0)	1304,6 (1224,7, 1389,7)
kvinder i alderen 16 til 26 år 9859 Kvinder i alderen 27 til 34 år 667		3353	99,8 (99,5, 99,9)	748,9 (726,0, 772,6)
Kvinder i alderen 35 til 45 år 957 **Anti-HPV 16**		439	98,2 (96,4, 99,2)	577,9 (523,8, 637,5)
		644	97,7 (96,2, 98,7)	512,8 (472,9, 556,1)
Piger i alderen 9 til 15 år Piger og	1122	915	99,9 (99,4, 100,0)	4918,5 (4556,6, 5309,1)
kvinder i alderen 16 til 26 år 9859 Kvinder i alderen 27 til 34 år 667		3249	99,8 (99,6, 100,0)	2409,2 (2309,0, 2513,8)
Kvinder i alderen 35 til 45 år 957 **Anti-HPV 18**		435	99,3 (98,0, 99,9)	2342,5 (2119,1, 2589,6)
		657	98,2 (96,8, 99,1)	2129,5 (1962,7, 2310,5)
9- til 15-årige piger 16- til 26-årige	1122	922	99,8 (99,2, 100,0)	1042,6 (967,6, 1123,3)
piger og kvinder 9859 27- til 34-årige kvinder 667 35- til 45-årige		3566	99,4 (99,1, 99,7)	475,2 (458,8, 492,1)
kvinder 957 *PPI-populationen bestod af personer, der modtog		501	98,0 (96,4, 99,0)	385,8 (347,6, 428,1)
alle 3 vaccinationer inden for foruddefinerede dagintervaller, ikke		722	96,4 (94,8, 97,6)	324,6 (297,6, 354,0)

havde større afvigelser fra studieprotokollen, opfyldte foruddefinerede kriterier for intervallet mellem besøget i måned 6 og måned 7, og var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og til og med 1 måned efter dosis 3 (måned 7).

† Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, som modtog mindst 1 injektion.
‡ Antal personer, der bidrager til analysen.
cLIA = Kompetitiv Luminex Immunoassay
CI = Konfidensinterval
GMT = Geometriske middeltitre
§ mMU = milli-Merck-enheder

Machine Translated by Google

Tabel 19: Oversigt over geometriske gennemsnitstitre for anti-HPV cLIA i måned 7 i PPI* -populationen af drenge og mænd

Befolkning	**N†**	**n‡**	**% Seropositive (95% KI)**	**GMT (95 % KI) mMU§ /ml**
Anti-HPV 6				
Drenge i alderen 9 til 15 år Drenge	1072	884	99,9 (99,4, 100,0)	1037,5 (963,5, 1117,3)
og mænd i alderen 16 til 26 år **Anti-HPV 11**	2026	1093	98,9 (98,1, 99,4)	447,8 (418,9, 478,6)
Drenge i alderen 9 til 15 år Drenge	1072	885	99,9 (99,4, 100,0)	1386,8 (1298,5, 1481,0)
og mænd i alderen 16 til 26 år **Anti-HPV 16**	2026	1093	99,2 (98,4, 99,6)	624,3 (588,4, 662,3)
Drenge i alderen 9 til 15 år Drenge	1072	882	99,8 (99,2, 100,0)	6056,5 (5601,3, 6548,7)
og mænd i alderen 16 til 26 år **Anti-HPV 18**	2026	1136	98,8 (97,9, 99,3)	2403,3 (2243,4, 2574,6)
Drenge i alderen 9 til 15 år	1072	887	99,8 (99,2, 100)	1357,4 (1249,4, 1474,7)
Drenge og mænd i alderen 16 til 26 år *PPI-	2026	1175	97,4 (96,3, 98,2)	402,6 (374,6, 432,7)

populationen bestod af personer, der modtog alle 3 vaccinationer inden for foruddefinerede dagintervaller, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, opfyldte foruddefinerede kriterier for intervallet mellem besøget i måned 6 og måned 7, og var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og til og med 1 måned efter dosis 3 (måned 7).

† Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, som modtog mindst 1 injektion.
‡ Antal personer, der bidrager til analysen.
cLIA = Kompetitiv Luminex Immunoassay
CI = Konfidensinterval
GMT = Geometriske middeltitre
§ mMU = milli-Merck-enheder

Machine Translated by Google

Tabel 20: Persistens af geometriske gennemsnitstitre for anti-HPV cLIA hos piger og kvinder i alderen 9 til 45 år

Assay (cLIA)/ Tidspunkt	9- til 15-årige piger (N* = 1122)		16- til 26-årige piger og Kvinder (N* = 9859)		27- til 34-årig Kvinder (N* = 667)		35- til 45-årig Kvinder (N* = 957)	
	n†	**GMT (95 % KI) mMU‡ /ml**	**n†**	**GMT (95 % KI) mMU‡ /ml**	**n†**	**GMT (95 % KI) mMU‡ /ml**	**n†**	**GMT (95 % KI) mMU‡ /ml**
Anti-HPV 6								
Måned 07	917	929,2 (874,6, 987,3)	3329	545,0 (530,1, 560,4)	439	435,6 (393,4, 482,4)	644	397,3 (365,2, 432,2)
Måned 24	214	156,1 (135,6, 179,6)	2788	109,1 (105,2, 113,1)	421	70,7 (63,8, 78,5)	628	69,3 (63,7, 75,4)
Måned 36§	356	129,4 (115,6, 144,8)	-	-	399	79,5 (72,0, 87,7)	618	81,1 (75,0, 87,8)
Måned 48¶	-	-	2514	73,8 (70,9, 76,8)	391	58,8 (52,9, 65,3)	616	62,0 (57,0, 67,5)
Anti-HPV 11								
Måned 07	917	1304,6 (1224,7, 1389,7)	3353	748,9 (726,0, 772,6)	439	577,9 (523,8, 637,5)	644	512,8 (472,9, 556,1)
Måned 24	214	218,0 (188,3, 252,4)	2817	137,1 (132,1, 142,3)	421	79,3 (71,5, 87,8)	628	73,4 (67,4, 79,8)
Måned 36§	356	148,0 (131,1, 167,1)	-	-	399	81,8 (74,3, 90,1)	618	77,4 (71,6, 83,6)
Måned 48¶	-	-	2538	89,4 (85,9, 93,1)	391	67,4 (60,9, 74,7)	616	62,7 (57,8, 68,0)
Anti-HPV 16								
Måned 07	915	4918,5 (4556,6, 5309,1)	3249	2409,2 (2309,0, 2513,8)	435	2342,5 (2119,1, 2589,6)	657	2129,5 (1962,7, 2310,5)
Måned 24	211	944,2 (804,4, 1108,3)	2721	442,6 (425,0, 460,9)	416	285,9 (254,4, 321,2)	642	271,4 (247,1, 298,1)
Måned 36§	353	642,2 (562,8, 732,8)	-	-	399	291,5 (262,5, 323,8)	631	276,7 (254,5, 300,8)
Måned 48¶	-	-	2474	326,2 (311,8, 341,3)	394	211,8 (189,5, 236,8)	628	192,8 (176,5, 210,6)
Anti-HPV 18								
Måned 07	922	1042,6 (967,6, 1123,3)	3566	475,2 (458,8, 492,1)	501	385,8 (347,6, 428,1)	722	324,6 (297,6, 354,0)
Måned 24	214	137,7 (114,8, 165,1)	3002	50,8 (48,2, 53,5)	478	31,8 (28,1, 36,0)	705	26,0 (23,5, 28,8)
Måned 36§	357	87,0 (74,8, 101,2)	-	-	453	32,1 (28,5, 36,3)	689	27,0 (24,5, 29,8)
Måned 48¶	-	-	2710	33,2 (31,5, 35,0)	444	25,2 (22,3, 28,5)	688	21,2 (19,2, 23,4)

*N = Antal randomiserede personer i den respektive gruppe, som modtog mindst 1 injektion. †

‡ n = Antal individer i den angivne immunogenicitetspopulation.
mMU = milli-Merck-enheder

§ Måned 37 for piger i alderen 9 til 15 år. Der blev ikke indsamlet serologiprøver på dette tidspunkt for piger og kvinder i alderen 16 til 26 år.

¶ Måned 48/besøg ved studiets afslutning for 16- til 26-årige piger og kvinder blev generelt planlagt tidligere end måned 48. Gennemsnitlig besøgstidspunkt var måned 44. Studierne med 9- til 15-årige piger var planlagt til at afsluttes før 48 måneder, og derfor blev der ikke indsamlet serologiprøver.

cLIA = Kompetitiv Luminex Immunoassay
CI = Konfidensinterval
GMT = Geometriske middeltitre

Machine Translated by Google

Tabel 21: Persistens af geometriske gennemsnitstitre for anti-HPV cLIA hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år

Assay (cLIA)/Tidspunkt	9- til 15-årige drenge (N* = 1072)		16- til 26-årige drenge og mænd (N* = 2026)	
	n†	GMT (95 % KI) mMU‡ /ml	n†	GMT (95 % KI) mMU‡ /ml
Anti-HPV 6				
Måned 07	884	1037,5 (963,5, 1117,3)	1094	447,2 (418,4, 477,9)
Måned 24	323	134,1 (119,5, 150,5)	907	80,3 (74,9, 86,0)
Måned 36§	342	126,6 (111,9, 143,2)	654	72,4 (68,0, 77,2)
Måned 48¶	-	-	-	-
Anti-HPV 11				
Måned 07	885	1386,8 (1298,5, 1481,0)	1094	624,5 (588,6, 662,5)
Måned 24	324	188,5 (168,4, 211,1)	907	94,6 (88,4, 101,2)
Måned 36§	342	148,8 (131,1, 169,0)	654	80,3 (75,7, 85,2)
Måned 48¶	-	-	-	-
Anti-HPV 16				
Måned 07	882	6056,5 (5601,4, 6548,6)	1137	2401,5 (2241,8, 2572,6)
Måned 24	322	938,2 (825,0, 1067,0)	938	347,7 (322,5, 374,9)
Måned 36§	341	708,8 (613,9, 818,3)	672	306,7 (287,5, 327,1)
Måned 48¶	-	-	-	-
Anti-HPV 18				
Måned 07	887	1357,4 (1249,4, 1474,7)	1176	402,6 (374,6, 432,6)
Måned 24	324	131,9 (112,1, 155,3)	967	38,7 (35,2, 42,5)
Måned 36§	343	113,0 (94,7, 135,0)	690	33,4 (30,9, 36,1)
Måned 48¶	-	-	-	-

*N = Antal randomiserede individer i den respektive gruppe, som modtog mindst 1 injektion.
† n = Antal individer i den angivne immunogenicitetspopulation.
‡ mMU = milli-Merck-enheder
§ Måned 36 for drenge og mænd i alderen 16 til 26 år; Måned 37 for drenge i alderen 9 til 15 år.
¶ Studierne med 9- til 15-årige drenge og piger og 16- til 26-årige drenge og mænd var planlagt til at afsluttes før 48 måneder, og derfor blev der ikke indsamlet serologiprøver.
cLIA = Kompetitiv Luminex Immunoassay
CI = Konfidensinterval
GMT = Geometriske middeltitre

Tabel 18 og 19 viser immunogenicitetsdata for måned 7 for piger og kvinder samt drenge og mænd. Anti-HPV-responser 1 måned efter dosis 3 blandt unge piger i alderen 9 til 15 år var ikke ringere end anti-HPV-responser hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år i den kombinerede database over immunogenicitetsstudier for GARDASIL. Anti-HPV-responser 1 måned efter dosis 3 blandt unge piger i alderen 9 til 15 år år gamle unge drenge var ikke ringere end anti-HPV-responser hos 16- til 26-årige drenge og mænd i studie 5.

På baggrund af denne immunogenicitetsbrobygning er effekten af GARDASIL hos 9- til 15-årige unge piger og drenge udledes.

GMT-respons på variation i doseringsregime hos kvinder i alderen 18 til 26 år

Piger og kvinder, der blev evalueret i PPE-populationen i kliniske studier, modtog alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter tilmelding. En analyse af immunresponsdata tyder på, at en fleksibilitet på ±1 måned for dosis 2 (dvs. måned 1 til måned 3 i vaccinationsregimet) og en fleksibilitet på ±2 måneder for dosis 3 (dvs. måned 4 til måned 8 i vaccinationsregimet) ikke påvirker immunresponset på GARDASIL.

Machine Translated by Google

Varigheden af immunresponset på GARDASIL

Immunitetens varighed efter et komplet immuniseringsprogram med GARDASIL er ikke fastslået. De maksimale anti-HPV GMT'er for HPV-type 6, 11, 16 og 18 forekom ved måned 7. Anti-HPV GMT'er for HPV-type 6, 11, 16 og 18 var ensartede mellem målingerne ved måned 24 og måned 60 i studie 2.

14.9 Langtidsopfølgningsstudier

Beskyttelsen af GARDASIL mod HPV-relateret sygdom fortsætter med at blive undersøgt over tid i populationer, herunder unge (drenge og piger) og kvinder, der var inkluderet i fase 3-studierne.

Vedvarende effektivitet

En udvidelse af Studie 4 anvendte nationale sundhedsregistre i Danmark, Island, Norge og Sverige at overvåge endpoint-tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (enhver grad), AIS, livmoderhalskræft, vulvacancer eller vaginalcancer blandt 2.650 piger og kvinder i alderen 16 til 23 år ved inklusion, som blev randomiseret til vaccination med GARDASIL og samtykkede til at blive fulgt i forlængelsesstudiet. En interimanalyse af populationen med effektivitet per protokol omfattede 1.902 forsøgspersoner, der gennemførte GARDASIL-vaccinationsserien inden for et år, var naive over for den relevante HPV-type indtil 1 måned efter dosis 3, ikke havde nogen protokolbrud og havde opfølgningsdata tilgængelige. Den gennemsnitlige opfølgningstid fra den første vaccination var 6,7 år med et interval på 2,8 til 8,4 år. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (enhver grad), AIS, livmoderhalskræft, vulvacancer eller vaginalcancer over i alt 5.765 personår i risiko.

En forlængelse af et fase 3-studie (studie 7), hvor 614 piger og 565 drenge i alderen 9 til 15 år ved inklusion blev randomiseret til vaccination med GARDASIL. Forsøgspersoner blev aktivt fulgt for endepunktstilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret persisterende infektion, CIN (enhver grad), AIS, VIN, VaIN, livmoderhalskræft, vulvakræft, vaginalkræft og kønsorganslæsioner fra starten af seksuel aktivitet eller 16-årsalderen og fremefter.
En interimanalyse af populationen med effektivitet pr. protokol omfattede 246 piger og 168 drenge, der gennemførte GARDASIL-vaccinationsserien inden for et år, var seronegative over for den relevante HPV-type ved starten af vaccinationsserien og ikke havde påbegyndt seksuel aktivitet før modtagelse af den tredje dosis GARDASIL. Den gennemsnitlige opfølgningstid fra den første vaccinedosis var 7,2 år med et interval på 0,5 til 8,5 år.
år. Der blev ikke observeret tilfælde af vedvarende infektion af mindst 12 måneders varighed og ingen tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (enhver grad), AIS, VIN, VaIN, livmoderhalskræft, vulvacancer, vaginalcancer eller genitale læsioner over i alt 1.105 personår i risiko. Der var 4 tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret vedvarende infektion af mindst 6 måneders varighed, herunder 3 tilfælde relateret til HPV 16 og 1 tilfælde relateret til HPV 6, hvoraf ingen varede i 12 måneder.

Immunresponsets persistens De foreløbige

rapporter fra de to ovenfor beskrevne forlængelsesstudier omfattede analyser af typespecifikke anti-HPV-antistoftitre 9 år efter dosis 1 for piger og kvinder i alderen 16 til 23 år ved inklusion (interval på 1.178 til 1.331 forsøgspersoner med evaluerbare data på tværs af HPV-typer) og 8 år efter dosis 1 for drenge og piger i alderen 9 til 15 år ved inklusion (interval på 436 til 440 forsøgspersoner med evaluerbare data på tværs af HPV-typer). Anti-HPV 6, 11, 16 og 18 GMT målt ved cLIA var
faldt sammenlignet med tilsvarende værdier på tidligere tidspunkter, men andelen af seropositive forsøgspersoner varierede fra 88,4 % til 94,4 % for anti-HPV 6, fra 89,1 % til 95,5 % for anti-HPV 11, fra 96,8 % til 99,1 % for anti-HPV 16 og fra 60,0 % til 64,1 % for anti-HPV 18.

14.10 Studier med RECOMBIVAX HB [hepatitis B-vaccine (rekombinant)]

Sikkerheden og immunogeniciteten ved samtidig administration af GARDASIL og RECOMBIVAX HB [hepatitis B-vaccine (rekombinant)] (samme besøg, injektioner på separate steder) blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet studie med 1871 kvinder i alderen 16 til 24 år ved tilmelding. Racefordelingen af piger og kvinder i det kliniske forsøg var som følger: 61,6 % hvide; 1,6 % latinamerikanere (sorte og hvide); 23,8 % andre; 11,9 % sorte; 0,8 % asiatiske; og 0,3 % amerikanske indianere.

Forsøgspersonerne modtog enten GARDASIL og RECOMBIVAX HB (n = 466), GARDASIL og RECOMBIVAX HB-matchet placebo (n = 468), RECOMBIVAX HB og GARDASIL-matchet placebo (n = 467) eller RECOMBIVAX-matchet placebo og GARDASIL-matchet placebo (n = 470) på dag 1, måned 2 og måned 6. Immunogenicitet blev vurderet for alle vacciner 1 måned efter afslutningen af vaccinationsserien.

Machine Translated by Google

Samtidig administration af GARDASIL og RECOMBIVAX HB [hepatitis B-vaccine (rekombinant)] interfererede ikke med antistofresponset på nogen af vaccineantigenerne, når GARDASIL blev givet samtidigt med RECOMBIVAX HB eller separat.

14.11 Studier med Menactra [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteri Toxoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanustoksoid, Reduceret Difteritoksoid og Adsorberet Acellulær Pertussisvaccine (Tdap)]

Sikkerheden og immunogeniciteten ved samtidig administration af GARDASIL med Menactra [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteritoksoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanus Toxoid, Reduceret Difteritoksoid og Acellulær Pertussisvaccine Adsorberet (Tdap)] (samme besøg, injektioner på separate steder) blev evalueret i et åbent, randomiseret, kontrolleret studie med 1040 drenge og piger i alderen 11 til 17 år ved inklusion. Racefordelingen af forsøgspersonerne i det kliniske forsøg var som følger: 77,7 % hvide; 6,8 % latinamerikanere (sorte og hvide); 1,4 % multiraciale; 12,3 % sorte; 1,2 % asiatiske; 0,2 % indiske; og 0,4 % amerikanske indianere.

Den ene gruppe modtog GARDASIL i den ene ekstremitet og både Menactra og Adacel som separate injektioner i den modsatte ekstremitet samtidigt på dag 1 (n = 517). Den anden gruppe modtog den første dosis GARDASIL på dag 1 i den ene ekstremitet, derefter Menactra og Adacel som separate injektioner i den modsatte ekstremitet ved måned 1 (n = 523). Forsøgspersoner i begge vaccinationsgrupper modtog den anden dosis GARDASIL ved måned 2 og den tredje dosis ved måned 6. Immunogenicitet blev vurderet for alle vacciner 1 måned efter afslutningen af vaccinationsserien (1 dosis for Menactra og Adacel og 3 doser for GARDASIL).

Samtidig administration af GARDASIL og Menactra [Meningokokinfektioner (gruppe A, C, Y og W-135)] Polysaccharid Difteritoksoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanus Toxoid, Reduceret Difteritoksoid og Adsorberet Acellulær Pertussisvaccine (Tdap)] interfererede ikke med antistofresponset på nogen af vaccineantigenerne, når GARDASIL blev givet samtidigt med Menactra og Adacel eller separat.

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

Alle GARDASIL-præparater indeholder en suspension af 120 mcg L1-protein fra HPV-typerne 6, 11, 16, og 18 i en dosis på 0,5 ml. GARDASIL leveres i hætteglas og sprøjter.

Karton med et enkeltdosis hætteglas på 0,5 ml. **NDC** 0006-4045-00.

Karton med ti 0,5 ml enkeltdosis hætteglas. **NDC** 0006-4045-41.

Karton med seks 0,5 ml enkeltdosis-præfyldte Luer-Lok®- sprøjter med spidshætter. **NDC** 0006-4109-09.

Karton med ti 0,5 ml enkeltdosis-præfyldte Luer-Lok®- sprøjter med spidshætter. **NDC** 0006-4109-02.

Opbevares køligt ved 2 til 8 °C (36 til 46 °F). Må ikke fryses. Beskyttes mod lys.

GARDASIL bør administreres så hurtigt som muligt efter at være taget ud af køleskabet.

GARDASIL kan opbevares uden for køleskabet (ved temperaturer på eller under 25 °C/77 °F) i en samlet periode på ikke mere end 72 timer.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Råd patienten til at læse den FDA-godkendte patientetikettering (patientinformation).

Informer patienten, forælderen eller værgen:

- Vaccination fjerner ikke behovet for, at kvinder fortsat skal gennemgå den anbefalede screening for livmoderhalskræft. Kvinder, der modtager GARDASIL, bør fortsætte med at gennemgå screening for livmoderhalskræft i henhold til standardbehandling.
- Modtagere af GARDASIL bør ikke afbryde screening for analkræft, hvis det er blevet anbefalet af en sundhedsudbyder.
- Det er ikke påvist, at GARDASIL beskytter mod sygdomme fra vaccinerede og ikke-vaccinerede HPV-typer, som en person tidligere har været udsat for gennem seksuel aktivitet.
- Da der er rapporteret om synkope efter vaccination, som nogle gange har resulteret i fald med skade, anbefales observation i 15 minutter efter administration.
- Vaccineinformation skal gives til patienten, forælderen eller værgen ved hver vaccination.
- Information om fordele og risici forbundet med vaccination.

Machine Translated by Google

• GARDASIL anbefales ikke til gravide kvinder. • Vigtigheden af at gennemføre vaccinationsserien, medmindre det er kontraindiceret. • Indberet eventuelle bivirkninger til deres læge.

Manuf. and Dist. by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patentinformation: www.merck.com/product/patent/home.html

De heri viste varemærker ejes af deres respektive virksomheder.

Ophavsret © 2006, 2009, 2010, 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af **Merck & Co., Inc.**
Alle rettigheder forbeholdes.

uspi-v501-i-1504r021

Trykt i USA